THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Bernard ROQUES

1re THÈSE. — **Synthèse et Étude des Thiénopyridazines.**

2e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 1er Mars 1968 devant la Commission d'examen.

MM. H. NORMANT *Président*

P. MAITTE, M. ROBBA *Examinateurs*

J.A.T.

1968

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Bernard ROQUES

1re THÈSE. — **Synthèse et Étude des Thiénopyridazines.**

2e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 1er Mars 1968 devant la Commission d'examen.

MM. H. NORMANT *Président*

P. MAITTE, M. ROBBA } *Examinateurs*

J.A.T.

1968

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen
M. ZAMANSKY

MM. GRASSE	T	Evolution des êtres organisés.
PREVOST	T	Chimie organique.
WYART	T	Minéralogie et cristallographie.
TEISSIER	T	Zoologie.
AUGER	T	Physique quantique et relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique E. N. S.
CARTAN	T	Mathématiques E.N.S.
LAFFITTE.....	T	Chimie générale.
COULOMB	T	Physique du globe.
CRETIEN	T	Chimie générale.
BOCQUET	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique E. N. S.
EPHRUSSI	T	Génétique.
GAUTHERET	T	Biologie végétale
LUCAS R.		CPEM.
	T	Recherches physiq.
THOMAS A.	T	Biologie.
MORAND	T	Physique enseignem.
SOLEILLET	T	Physique CPEM.
FORTIER	T	Mécanique expérim.
DRACH		des fluides.
	T	Biologie maritime.
QUENEY	T	Météorologie et dyna-
GALLIEN		mique de l'atmosp.
	T	Embryologie.
Mlle CAUCHOIS ..	T	Chimie Physique.
MM. THELLIER ...	T	Physique du globe.
PONCIN	T	Mécanique générale.
DUBREIL.....	T	Arithmétique et théo-
GAGNIARD		rie des nombres.
	T	Géophysique appliq.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléc.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
TRILLAT		Microcopie et diffrac-
		tion électronique.
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.
VASSY	T	Physique de l'atmos.
DESTOUCHES	T	Théorie physique.
AMIEL	T	Chimie générale.
MATHIEU J. P. ...	T	Physique optique.
COUTEAUX	T	Cytologie.
CHOQUET	T	Théorie des fonc-
		tions et topologie.
FELDMANN	T	Biologie végét. mar.
JOST	T	Physiologie compar.
FORTET	T	Calcul des probabilités et physiq. math.
SCHWARTZ	T	Calcul diff. et intégral
CHOUARD	T	Physiologie végétale.
MALAVARD	T	Aviation (tech. aéron.)
BRELOT	T	Analyse supérieure.
EICHHORN	T	Botanique.
BENARD	T	Chimie appliquée.
DUGUE	T	Statistique mathém.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végétale appliquée.
KIRRMANN	T	Théories chimiues.
CHADEFAUD	T	Botanique.
Mlle LE BRETON .	T	Physiologie de la nutrition.
MM. LELONG	T	Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS	T	Anatomie comparée.
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
FRANÇON	T	Physique SPCN.
GLANGEAUD	T	Géographie physique, géologie dynamiq.
GODEMENT	T	Mathématiques MGP.
PISOT	T	Technique mathémat. de la physique.
ROCH	T	Géologie.
SCHATZMANN	T	Astrophysique.
TERMIER	T	Géologie générale.
ZAMANSKY	T	Mathémat. générales.
LENNUIER	T	Physique M.G.P.
ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
Mme TONNELAT ..	T	Physique théorique.
MM. DIXMIER	T	Mathématiq. M.P.C.
SOUCHAY	T	Chimie générale.
AIGRAIN	T	Electrotechnique.
BRUSSET	T	Chimie systématique.
LEVY	T	Physique théoriq. des hautes énergies.
Mme CHAIX	T	Chimie biologique.
Mme HUREL PY ..	T	Biologie végét. CPEM
MM. PANNETIER .	T	Chimie générale I.
NORMANT	T	Synthèse organique.
YVON	T	Théories physiques.
COTTE	T	Physique électricité.
DUBOIS J. E.	T	Chimie org. physiq.
LAMOTTE	T	Zoologie E.N.S.
MM. OLMER	T	Energétique générale
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée
BARCHEWITZ	T	Chimie physique.
BROSSEL	T	Physique atomique.
BUSER	T	Physiologie compar.

UNIV. LEIDEN BIBL.

CAMUS	T	Physiologie végétale.
CURIEN	T	Minéralogie et cristallographie.
POSSOMPES	T	Zoologie.
PULLMANN	T	Chimie quantique.
TEILLAC	T	Physique nucléaire et radioactivité.
VILLE	T	Econométrie.
FREYMANN	T	Recherches physiq.
ROLLET	T	Chimie minérale.
Mlle JOSIEN	T	Chimie SPCN.
MM. CHEVALLEY	T	Géométrie alg. et théo. des groupes.
GERMAIN	T	Méc. Thé. des fluides
LUCAS G.	T	Géologie.
ALLARD	T	Chimie physique.
BERTHELOT	T	Physique des particules fondamentales.
BRICARD	T	Météorologie.
Mme ALBE-FESSARI	T	Psycho-physiologie.
MM. JULIA	T	Etude des molécules nat. com.
MAGAT	T	Physico - chimie des rayonnements.
MONOD	T	Chimie du métabolis.
BRUN	T	Mécaniq. des fluid. I.
Mme DUBREIL	T	Mathémat. (Agrégat.).
Mme LELONG	T	Mathémat. II E.N.S.
MM. BELLAIR	T	Géologie S.P.C.N.
BOUISSIERES	T	Radiochimie.
Mme COUTURE	T	Thermodynamique et mécanique.
MM. FRANC		Biologie anim. CPEM.
SCHNELL	T	Botanique tropicale.
STOLKOWSKI	T	Physiologie générale.
ACHER	T	Chimie biologique.
BAUDOUIN	T	Biologie anim. CPEM.
BEAUMONT		Biologie anim. SPCN.
BLAMONT		Géophysique ionosp.
BOUREAU	T	Botanique.
CURIE D.		Physique MGP.
DURAND DELGA	T	Géologie.
HELLER	T	Physiologie végétale.
TORTRAT	T	Calcul des probabilit.
CAILLEUX	T	Géologie SPCN.
MAGNAN	T	Physique électricité.
DAUDEL	T	Mécanique ondulat.
Mme CHOQUET	T	Mécanique analytique et mécan. céleste.
Mlle VEIL	T	Physiologie générale.
MM. LWOFF	T	Microbiologie.
SIESTRUNCK	T	Mécan: Phys. et exp.
CABANNES	T	Mécanique théorique.
CAIRE	T	Géo. phys. et géo. dynamique.
COMOLET	T	Mécaniq. des fluides.
DELLOUE	T	Physique de l'exosph.
HOUILLON	T	Biologie animale.
OLIVIER	T	Anthropologie.
SAMUEL	T	Math. (ENS jeun. fil.)
DE POSSEL	T	Analyse numérique.
CHARLOT	T	Chimie analytique.
CHATELET	T	Chimie CPEM.
MATTLER	T	Physique SPCN.
AUBOUIN	T	Géologie.
Mme BENOIT-GEUTAL	T	Physi. nucléaire et radio-active.
MM. BOUGIS		Bio. vég. marine Villefranche-sur-mer.
RIGAUDY	T	Chimie SPCN.
COLLONGUES	T	Chimie appliquée.
DUBERT		Biochimie.
NOZIERES	T	Physique fondament.
CADIOT		Chimie organique.
IVANOFF	T	Océanographie phys.
FRANÇOIS		Zoologie.
TALBOT		Génie chimique.
Mme NOUGAREDE		Botanique.
MM. BRUHAT	T	Mathématiques MPC.
FOURNET		Electricité générale.
DEHEUVELS	T	Math. propédeutique.
FURON	T	Géologie SPCN.
Mme GANS	T	Génétique.
MM. GENEVES		Biolog. végét. CPEM.
HUPE	T	Pétrographie.
HOLLANDE	T	Biologie générale.
LIONS	T	Analyse numérique.
MAITTE	T	Chimie organique.
MM. NICOLAS		Géologie appliquée.
PANIGEL		Biologie générale.
RAVIER	T	Pétrographie.
MOREL F.	T	Physiologie compar.
ROSEAU	T	Mécan. théorique des fluides.
ROUBINE	T	Electronique E.S.E.
SILBER	T	Chimie CPEM.
UEBERSFELD	T	Electronique.
THIRY	T	Mécanique céleste.
ABELES	T	Physique SPCN.
AMAT	T	Thermodynamique.
BALKANSKI		Physique M.P.C.
LE CORRE	T	Electricité.
NATAF	T	Physique nucléaire et radio-activité.
ECHALIER		Biologie anim. CPEM.
BARRAUD	T	Physique CPEM.
DARS		Géo. structurale et appliquée.
CAMEFORT		Botanique (agrégat.).
VICHNIEWSKY	T	Mécan. industrielle.
SIGWALT		Chimie SPCN.
BLAQUIERE		Automatique.
BARUCH		Physique propédeut.
ARNOUS	T	Physique théorique.
SLONINSKI		Génétique.
MALLIAVIN	T	Math. propédeutique.
GAUDEMAR		Chimie propédeutiq.
BROUSSE	T	Mécanique théorique.
ROSCH	T	Astronomie.
GUY	T	Physique expériment.
LAZARD	T	Mathématiques MPC.
MOREL P.		Physique MPC.
ARSAC		Programmation.
LEFEBVRE	T	Chimie MPG.

BOK		Physique fondament.
CHAPEVILLE		Biochimie.
BENOIT		Physique CPEM.
RIOT		Chimie CPEM.
JAUZEIN		Géologie ENS.
PREVOST G.		Biologie cellulaire.
FAVARD P.		Biologie anim. CPEM.
Mme CHARNIAUX-COTTON		Evolution des êtres organisés.
Mlle FICINI		Chimie CPEM.
MM. LEQUEUX		Astronomie.
COHEN-TANNOUDJI		Physique atomique.
HERVE	T	Magnétique.
Mme PECKER-WIMEL	T	Astrophysique.
MM. TAVERNIER		Physique PC.
DURAND M.		Biologie anim. SPCN.
PASCAUD		Physiologie.
Mme PETIT		Biologie anim. CPEM.
MM. CAGNAC		Electricité.
FALK-VAIRANT		Physique nucléaire.
KRASNER	T	Mathématiques.
BENZECRI	T	Statistiques
VINH MAU		Physique M.G.P.
DUQUESNES		Physique CPEM
SCHUT-ZENBERGER	T	Programmation
TREMILLON		Chimie MPC
FAYARD		Chimie MPC
BUVET		Chimie CPEM
AUTHIER		Minér. et cristallographie
BONNEFILLE		Electrotechnique
Mme PUISEAUX DAO		Biologie végétale.
M. BERGER	T	Géométrie supérieure
Mlle LIBERMANN	T	Mathématiques
MM. DEDONDER	T	Biologie cellulaire
DUFOUR	T	Electronique I.U.T.
SCHAAL		Chimie CPEM
BAUCHOT		Anatomie comparée
LANCE		BV CPEM
GIRAUD		Botanique E.N.S.
HULIN		Physique PC
VIGIER		Génétique
GUERN		Biologie végétale
SLODZIAN		Physique CPEM
LACOMBE		Logique mathématique
TAVLITZKI		Biologie cellulaire
ARVIEU		Physique CPEM
TAXI		B.A. CPEM
COLLENOT		B.A. CPEM
BASSELIER		Chimie propédeutique
BADOUAL		Electronique I.U.T.

Le Secrétaire Général
R. POULLAIN

A Monsieur Henri NORMANT

Membre de l'Institut

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse.

A Monsieur Pierre MAITTE

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris

A Monsieur Max ROBBA

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Caen

qui ont accepté de juger ce travail

EN HOMMAGE DE RESPECTUEUSE GRATITUDE

A Monsieur MAX ROBBA

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Caen

qui m'a confié le sujet de ce travail, m'a prodigué son temps et son expérience au cours de sa réalisation et m'a communiqué son enthousiasme pour la recherche.

HOMMAGE DE PROFONDE GRATITUDE ET D'AFFECTUEUSE AMITIE.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0073

A Monsieur Emmanuel GRISON

Professeur à l'Ecole Polytechnique

qui m'a accueilli avec bienveillance dans son laboratoire, et n'a cessé de me prodiguer ses marques d'intérêt.

EN TEMOIGNAGE DE TRES VIVE RECONNAISSANCE

A Monsieur Robert C. MOREAU

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

dans le laboratoire duquel ce travail a été commencé et qui m'a toujours encouragé.

EN HOMMAGE DE RESPECTUEUSE GRATITUDE.

A Monsieur Maurice Marie JANOT

Membre de l'Institut

Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du Centre National de la Recherche Scientifique.

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.

qui m'a très souvent accueilli avec bienveillance dans son laboratoire et m'a permis d'y effectuer de nombreuses expériences.

EN HOMMAGE DE RESPECTUEUSE ET PROFONDE RECONNAISSANCE

A MES PARENTS, A MON FRERE

Votre appui et votre sollicitude ont constamment soutenu mes efforts.

A MA FEMME, A MA FILLE,

A MES AMIS,

Ce travail vous doit beaucoup

EN TEMOIGNAGE DE MA PROFONDE AFFECTION

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 15

— NOMENCLATURE, TRAVAUX ANTERIEURS 19

— MATIERES PREMIERES 21

I) Dérivés halogénés 21
II) Dérivés carbonylés 23
III) Dioxotétrahydrothiénopyridazines 23

PREMIERE PARTIE

— DERIVES THIOPHENIQUES CARBONYLES 27

1) Thiophène dicarboxaldéhydes 27
2) Dérivés thiophéniques dicarbonylés assymétriques 34
3) Etude des spectres de RMN 38
4) Etude des moments dipolaires 43

DEUXIEME PARTIE

- THIENOPYRIDAZINES 45

1) Synthèse des thiénopyridazines 45
2) Etude physique des thiénopyridazines 51

A) Spectres infrarouge 52
B) Spectres ultraviolet 55
C) Spectres de R.M.N. 58
D) Lieu de protonation et de N-méthylation de thiénopyridazines 69

TROISIEME PARTIE

— OXODIHYDROTHIENOPYRIDAZINES et HALOGENOTHIENOPYRIDAZINES —

1) Oxodihydrothienopyridazines 74

A) Synthèse des oxodihydrothiénopyridazines 74
B) Propriétés physiques des oxodihydrothiénopyridazines 76
C) Propriétés chimiques des oxodihydrothiénopyridazines 87

2) Halogénothiénopyridazines 94

A) Synthèse 94
B) Propriétés physiques 98
C) Propriétés chimiques 98

3) Synthèse et propriétés des mercaptothiénopyridazines 108

4) Réactions des hydrazinothiénopyridazines 111

PARTIE EXPERIMENTALE

1) Dérivés thiophéniques carbonylés 119
2) Thiénopyridazines 124
3) Oxodihydrothiénopyridazines 128
4) Halogénothiénopyridazines 133
5) Mercaptothiénopyridazines 146
6) Hydrazinothiénopyridazines 149

CONCLUSION 153

INTRODUCTION

Alors que la phtalazine **1** a fait depuis longtemps l'objet de très nombreuses recherches, l'étude des composés bicycliques similaires dans lesquels l'homocycle est remplacé par un hétérocycle n'a eu que peu de développements jusqu'à ces dernières années.

C'est la découverte par Druey (1) des propriétés hypotensives des hydrazinophtalazines qui semble avoir conduit de nombreux chercheurs à étudier ce domaine de la chimie hétérocyclique.

L'accès à ces systèmes bicycliques a été facilité grâce à la généralisation par Huisgen des réactions de cycloaddition dipolaire qui permettent d'obtenir relativement facilement certains esters d'acides hétérocycliques orthodicarboxyliques. Ceux-ci constituent des matières premières très commodes dans la synthèse des pyridazines bicycliques. C'est ainsi qu'à partir d'esters de ce type, Jones (2) a décrit la synthèse de pyridazines bicycliques par cyclisation avec l'hydrazine.

Le concept d'analogie structurale, ainsi que les règles de l'isostérie ont très souvent abouti en pharmacologie à des résultats intéressants. Les hydrazinophtalazines et parmi de nombreux dérivés de la pyridazine, la sulfaméthoxypyridazine, ayant un grand intérêt pharmacologique, il paraissait intéressant d'effectuer la synthèse de dérivés similaires à partir des thiénopyridazines. D'autre part très peu de composés de cette série avaient été synthétisés.

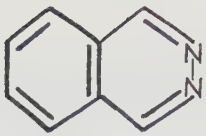
Aussi, M. Robba nous a-t-il confié l'étude de la synthèse et des propriétés physiques, chimiques et pharmacologiques des isostères thiophéniques de la pthalazine : thiéno [2,3-d] pyridazine **2** et thiéno [3,4-d] pyridazine **3**.

Depuis une dizaine d'années de nombreux chercheurs se sont attachés à la synthèse d'analogues de la phtalazine. Robba, Zaluski et Le Guen ont étudié des dérivés où le cycle benzénique est remplacé par un hétérocycle pentagonal comportant un hétéroatome : furo [2,3-d] pyridazine **4** (3), (4) furo [3,4-d] pyridazine **5** (5), (6) ou deux hétéroatomes, thiazolo [4,5-d] pyridazine **6** (7).

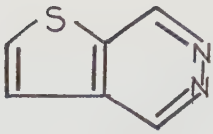
Des recherches sur ce dernier type de dérivés où l'hétérocycle pentagonal comporte deux hétéroatomes ont conduit à l'étude d'oxazolo [4,5-d] pyridazines **7** et d'isoxazolo [4,5-d] pyridazines **8** par Kuraishi (8) Erichomovitch (9) et Desimoni (10), ainsi qu'à la synthèse d'imidazolo [4,5-d] pyridazines **9** par Castle et coll. (11), (12), (13).

Parmi les dérivés présentant un hétérocycle hexagonal accolé à la pyridazine les plus connus jusqu'ici se rattachent à la pyrido [3,4-d] pyridazine **10** (14) et surtout à la pyrido [2,3-d] pyridazine **11** qui a été étudiée par Nitta et Coll (15), par Queguiner (16), Kakimoto ((17) et Stanovnick (18). On peut citer également la pyrazino [2,3-d] pyridazine **12** synthétisée plus récemment par Castle (19). Tableau 1.

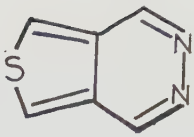
TABLEAU N° 1



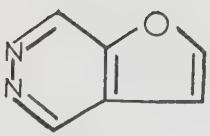
1



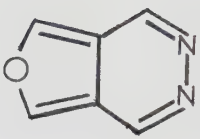
2



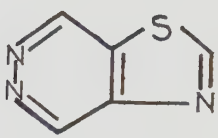
3



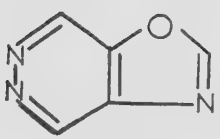
4



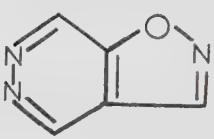
5



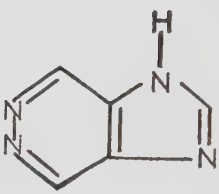
6



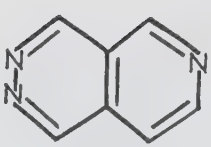
7



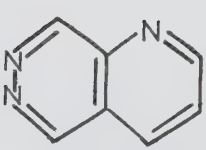
8



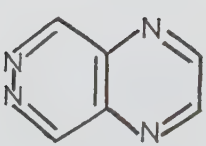
9



10



11



12

Avant de commencer cet exposé, je tiens à remercier :

M. le Professeur H. LUMBROSO pour l'étude des moments dipolaires de composés thiophéniques.

M. le Professeur J. GUY qui nous a permis d'utiliser les appareils de son laboratoire et nous a témoigné de nombreuses marques d'intérêt.

M. le Professeur M. PLAT qui a bien voulu effectuer les spectres de RMN dans son laboratoire et m'a prodigué de nombreux conseils sur leur interprétation.

M. le Professeur R.N. CASTLE (University of New Mexico, Albuquerque) pour de fructueuses discussions sur la chimie hétérocyclique.

M. G. MAVEL, Maître de conférences à l'Ecole Polytechnique, qui m'a fourni de précieux renseignements sur la RMN.

M. R. PASCARD, Docteur ès Sciences (Laboratoire de chimie de l'Ecole Polytechnique) avec lequel j'ai eu de nombreux entretiens amicaux sur ce travail.

J'adresse tout particulièrement mes remerciements :

à Mme M. BONHOMME et M. Y. LE GUEN et à Mme M.C. ZALUSKI qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail soit dans la partie synthétique soit dans sa rédaction.

à Mme C. HOUELLE pour la détermination des spectres infrarouge

à Mme M. ZUBER pour l'exécution des spectres de RMN

à Mme C. NICCO pour la frappe de la thèse.

Je tiens à témoigner ma reconnaissance aux membres des laboratoires de Pharmacie Galénique et de Pharmacie chimique de la Faculté de Pharmacie et du laboratoire de chimie de l'Ecole Polytechnique (Professeur GRISON) pour le concours qu'ils mont apporté.

M. L. DOMANGE, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.

M. J. FLAHAUT, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.

M. P. BARANGER, Professeur à l'Ecole Polytechnique.

M. P. REYNAUD, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.

M. J. POISSON, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, qui a bien voulu mettre à ma disposition son spectographe UV.

M. A PONS, Directeur scientifique des laboratoires INNOTHERA.

M. le Professeur J. PORIN, doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Caen.

MM. A. CAVE, J.R. DIDRY, F. PUISIEUX, Y. LE TALAER, J. LEVY, Maîtres de Conférences.

MM. J. MANDEREAU, M. LEBŒUF, Chefs de travaux.

Mmes et Mlles J. GARNIER-GOSSET, N. KUNESCH, M. TROLY, T. JULLIG, D. BERTHIER, L. OLIVIER, S. JAULMES, L. CHAMPERBAUD.

MM. A. CAU, M. CHAUNAC, J. P. BIARNAIS, J. L. DAMON, C. BAILLEUX, M. KOCH, J. L. POUSSET, M. P. DEVISSAGUET

Je remercie également :

Mme J. M. LECOMTE.

Mmes M. TREMBLAY, P. FAIA, M. CHOIZEAU, LABUSSIERE, LEGRAND.

MM. D. LASALLE-BAREILLES, M. CUGNON de SEVRICOURT et E. NGUYEN TRI XUONG.

Ce travail sera exposé selon le plan suivant :

I^re^ PARTIE. — DÉRIVÉS THIOPHENIQUES CARBONYLÉS.

II^e^ PARTIE. — THIENOPYRIDAZINES.

III^e^ PARTIE. — OXODIHYDROTHIENOPYRIDAZINES ET HALOGENOTHIENOPYRIDAZNES.

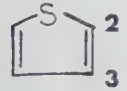
IV^e^ PARTIE. — PARTIE EXPERIMENTALE.

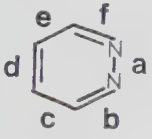
PARTIE THÉORIQUE

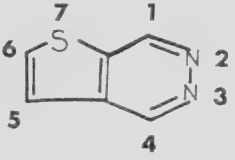
Nomenclature

Les thiénopyridazines présentent deux numérotations : la première indique le mode d'accolement des deux hétérocycles (thiophène et pyridazine). La seconde concerne la numérotation des deux cycles accolés (le numéro 1 étant attribué à un des deux carbones adjacents aux azotes).

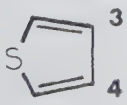
La thiéno [2,3-d] pyridazine provient donc de l'accolement en 2,3 sur le thiophène du cycle pyridazinique par son côté d

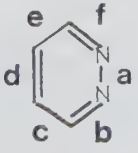


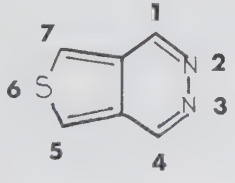




La thiéno [3,4-d] pyridazine provient de l'accolement en 3,4 sur le thiophène du cycle pyridazinique par son côté d







Travaux antérieurs

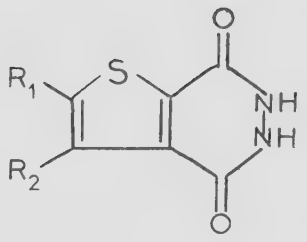
Au début de ce travail, les thiénopyridazines n'avaient fait l'objet que de très peu de travaux. Parmi les composés décrits, on peut citer la dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **13** synthétisée par Baker en 1952 (20) ainsi que la méthyl-6 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **14** et la dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 thiéno [3,4-d] pyridazine **15** préparées par Jones (21).

Ces dérivés ont été obtenus par condensation des esters d'acides thiophène dicarboxyliques avec l'hydrazine.

Plus récemment Profft et Solf (22) ont décrit la synthèse de la dichloro-5,6 thiéno [2,3-d] pyridazine **16** à partir du dichloro-2,3 diformyl-4,5 thiophène.

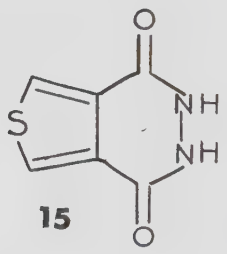
Enfin en 1967 El'Tsov et Ginesina (23) ont obtenu la diméthyl-5,7 thiéno [3,4-d] pyridazine **17**. Tableau 2.

TABLEAU N° 2

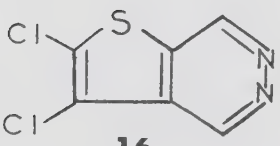


13 R_1=H R_2=H

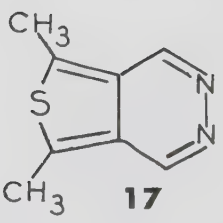
14 R_1=CH_3 R_2=H



15



16



17

I. Dérivés halogénés

a) Composés bromés

L'action du brome sur le thiophène en solution chloroformique permet de préparer le tétrabromothiophène **18** (24) qui est déshalogéné en dibromo-3,4 thiophène **19** sous l'action de la poudre de zinc dans l'acide acétique (24), (25).

Le tribromo-2,3,5 thiophène **20** est obtenu par action du brome en quantité calculée sur le thiophène en solution dans le chloroforme (26). La déshalogénation de **20** par la poudre de zinc dans l'acide acétique selon la méthode de Gronowitz (25), (27) permet d'obtenir le bromo-3 thiophène **21**.

La bromation de l'acide α-thénoïque sans solvant conduit au carboxy-2 dibromo-4,5 thiophène **22** qui est décarboxylé en dibromo-2,3 thiophène par deux méthodes :

a) action de l'acétate mercurique dans l'acide acétique (28).

b) action de la poudre de cuivre et de la quinoléïne vers 200°.

b) Composés iodés.

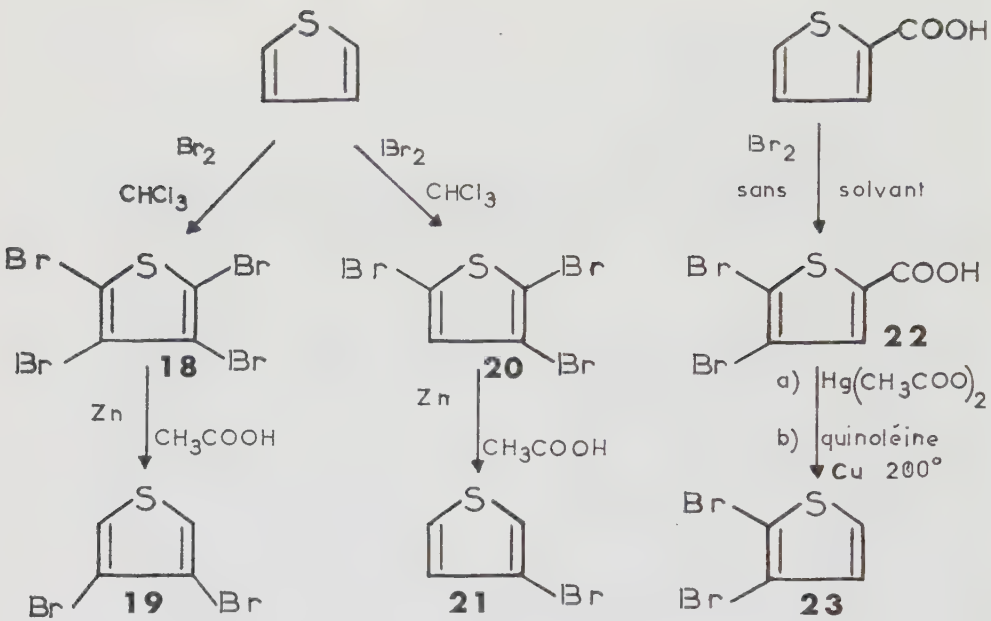
L'action de l'oxyde mercurique et de l'iode sur le thiophène dans l'acide acétique au reflux selon Steinkopf (28), (29) permet d'obtenir le tétraiodothiophène **24**, qui est déshalogéné en diiodo-3,4 thiophène **25** par action de l'amalgame d'aluminium dans un mélange d'eau, d'éther et d'éthanol (29).

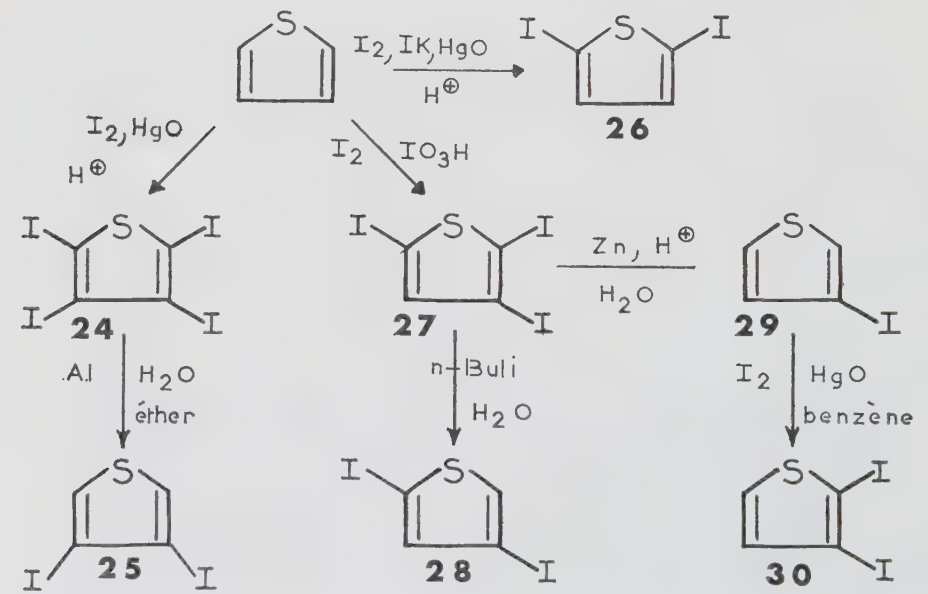
A partir du thiophène on obtient également : le diiodo-2,5 thiophène **26** (30) par iodation en présence d'un mélange d'iodure de potassium et d'oxyde mercurique et le triiodo-2,3,5 thiophène **27** sous l'action de l'iode et de l'acide iodique dans le tétrachlorure de carbone en présence d'acide acétique et d'acide sulfurique (31).

A partir du triiodo-2,3,5 thiophène, on prépare selon les méthodes de Gronowitz et Coll. (31) d'une part le diiodo-2,4 thiophène **28** par action du n-butyllithium à basse température suivie de l'hydrolyse du dérivé lithié obtenu ; d'autre part l'iodo-3 thiophène **29** par action du zinc dans l'acide acétique et l'eau.

Ce dernier dérivé conduit au diiodo-2,3 thiophène **30** par iodation en présence d'oxyde mercurique dans le benzène au reflux (31). Tableau 3.

TABLEAU N° 3


Br2
CHCl3
Br2
CHCl3
Br2
sans
solvant
COOH
18
20
22
Zn
CH3COOH
Zn
CH3COOH
a) Hg(CH3COO)2
b) quinoléine
Cu 200°
19
21
23


I2, IK, HgO
H⊕
26
I2, HgO
H⊕
I2
IO3H
24
27
Zn, H⊕
H2O
29
Al
H2O
éther
n-BuLi
H2O
I2
HgO
benzène
25
28
30

II. Dérivés carbonylés.

L'action du n-buthyllithium sur le bromo-3 thiophène **21** conduit au thiényllithium-3 qui fournit, après action du N,N-diméthylacétamide, l'acétyl-3 thiophène **31** (32) et après action du N,N-diméthylformamide le formyl-3 thiophène **32** (33), que l'éthylène glycol transforme en dioxolanne **33** (34).

Celui-ci par métalation conduit au dérivé lithié en 2 qui après carbonatation et hydrolyse donne le carboxy-2 formyl-3 thiophène **35** (35) par l'intermédiaire du dioxolanne **34** (35).

Sous l'action du n-butyllithium, le dibromo-2,3 thiophène conduit après formylation au formyl-2 bromo-3 thiophène **36** (35) qui est transformé en acétal éthylénique **37** (35). Ce dernier traité par le n-butyllithium échange le brome en 3 et conduit après carbonatation au dérivé **38** qui est hydrolysé en formyl-2 carboxy-3 thiophène **39** (35).

Cet acide aldéhyde, comme son isomère **35** peut-être transformé par oxydation à l'oxyde d'argent en dicarboxy-2,3 thiophène **40** (34) qui est estérifié par le diazométhane en solution éthérée en dicarbométhoxy-2,3 thiophène **41**.

Ce dernier est transformé par l'ammoniac en solution alcoolique en diamide **42** que l'on déshydrate par l'oxychlorure de phosphore en dicyano-2,3 thiophène **43**. Ces deux derniers dérivés ont déjà été obtenus par Linstead par des méthodes voisines (36).

L'introduction successive d'un groupement aldéhydique et d'un groupement acide en 3,4 sur le thiophène se fait de façon similaire à partir du dérivé dibromé **19** sous l'action du n-butyllithium. On obtient ainsi successivement selon Gronowitz (35) les dérivés **44**, **45** et **46**. Tableau 4.

III. Dioxotétrahydrothiénopyridazines.

Parmi les quelques thiénopyridazines déjà préparées, deux composés nous ont servi de matières premières, ce sont : la dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **13** et la dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 thiéno [3,4-d] pyridazine **15**.

Ayant besoin de quantités relativement importantes de ces diones nous avons été obligés d'apporter quelques modifications à leur préparation. Baker (20) prépare la dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine par condensation en solution alcoolique de l'hydrazine et du carboxy-2 carbométhoxy-3 thiophène **47** obtenu par hydrolyse partielle du diester **41**.

Nous avons préféré utiliser directement le diester méthylique **41** que l'on chauffe au reflux pendant 1 heure dans une solution méthanolique d'hydrate d'hydrazine.

La dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 thiéno [3,4-d] pyridazine est préparée par Jones (21) à partir du diester éthylique du dicarboxy-3,4 thiophène **52** de la même façon que son isomère **13**.

La synthèse de **52** décrite par Kornfeld et Jones (37) s'effectue de la façon suivante :

On formyle le diester éthylique de l'acide succinique **48** en utilisant le sodium comme agent de condensation (38). On obtient ainsi l'α-formyl succinate de diéthyle **49** qui est acétalisé par l'orthoformiate d'éthyle en α-diéthoxyméthyl succinate de diéthyle **50** en présence d'acide sulfurique. Cet acétal, formylé à nouveau en présence de sodium en solution éthérée conduit à l'α-diéthoxyméthyl β-formyl succinate de diéthyle **51** que l'on emploie brut pour la cyclisation. Celle-ci s'effectue par chauffage au reflux de **51** dans le toluène en présence d'un excès de pentasulfure de phosphore.

Toutefois le rendement de cette dernière étape est faible et les distillations s'avèrent difficiles à cause de la décomposition rapide du produit et de l'odeur insupportable qui accompagne cette décomposition.

Nous avons donc préféré substituer dans la synthèse de la dione **15** à l'ester diéthylique **52** le dicarbométhoxy-2,3 thiophène **54** synthétisé de la manière suivante :

Au lieu d'oxyder le formyl-3 carboxy-4 thiophène, on prépare le dicarboxy-3,4 thiophène **53** directement à partir du diiodo-3,4 thiophène par double interconversion halogène-métal et carbonatation. L'estérification de ce diacide par le diazométhane en solution éthérée conduit à **54** préparé auparavant par Kornfeld et Jones par la cyclisation au pentasulfure de l'α-diéthoxyméthyl β-formyl succinate de méthyle (37). Tableau 5.

TABLEAU N° 4

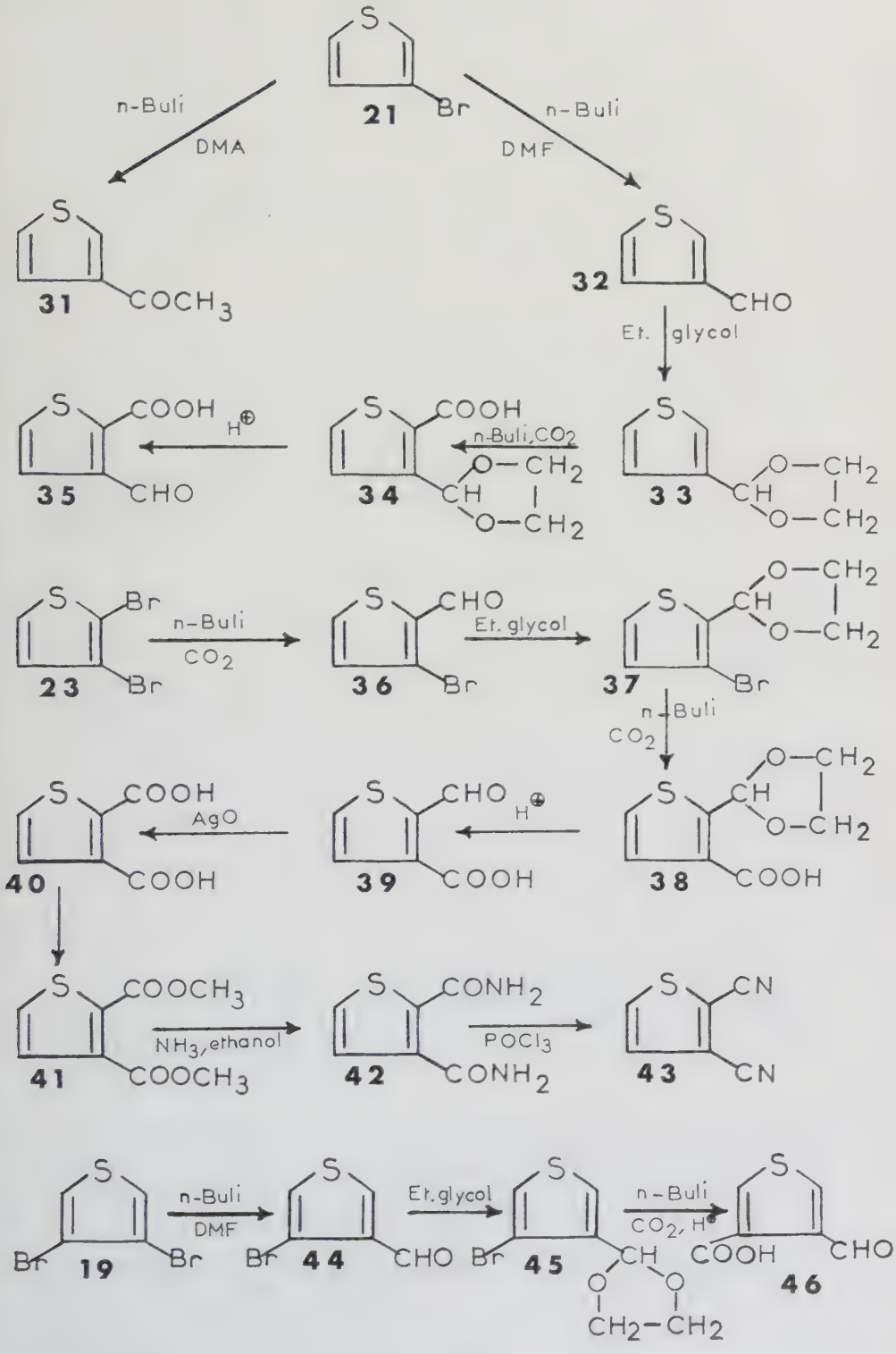
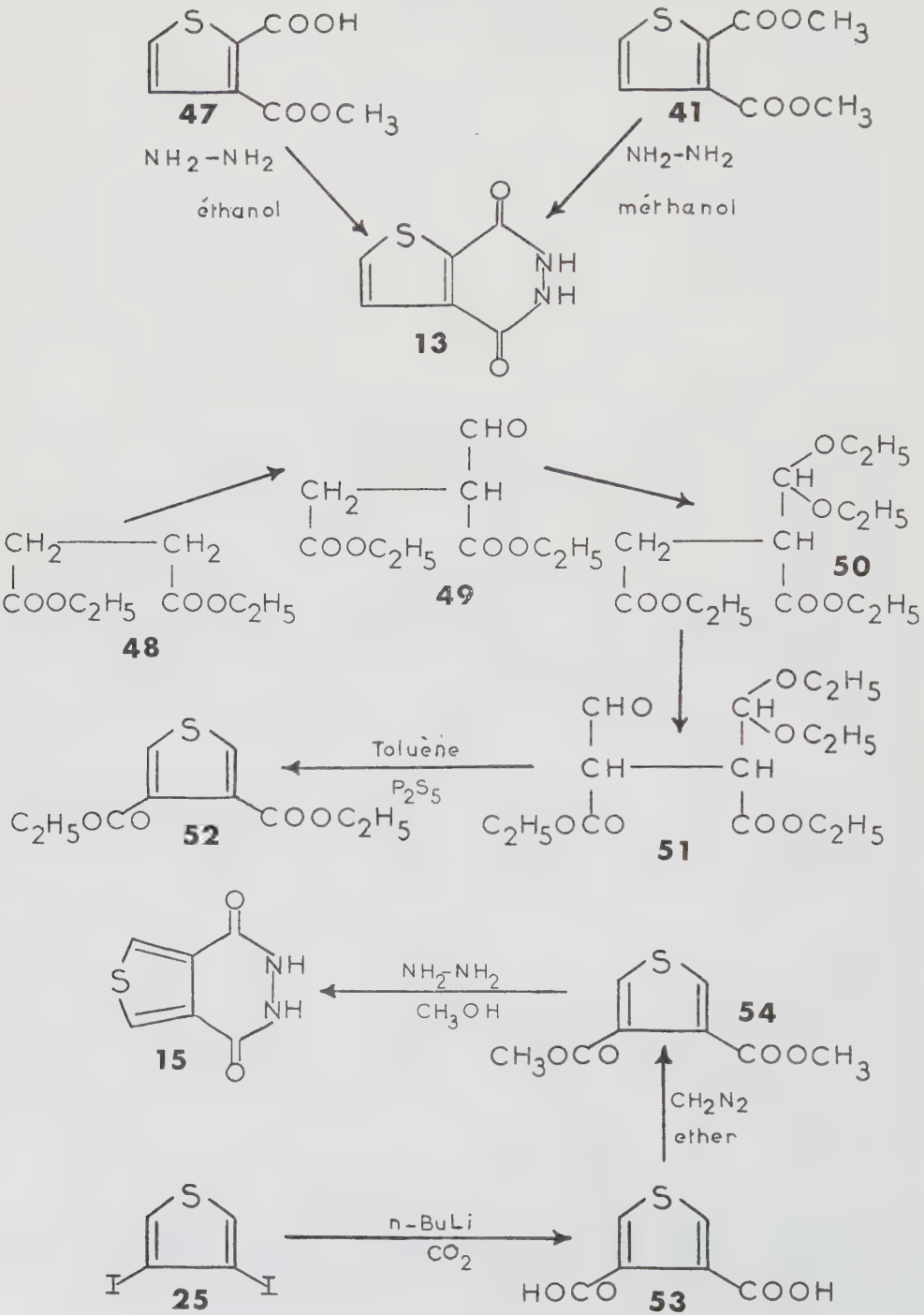

21
n-Buli
DMA
n-Buli
DMF
31
32
Et. glycol
35
34
33
n-Buli, CO2
H⊕
23
n-Buli
CO2
36
Et. glycol
37
n-Buli
CO2
40
AgO
39
H⊕
38
41
NH3, ethanol
42
POCl3
43
19
n-Buli
DMF
44
Et. glycol
45
n-Buli
CO2, H⊕
46

TABLEAU N° 5


47
41
NH2-NH2
éthanol
méthanol
13
48
49
50
Toluène
P2S5
52
51
15
CH3OH
54
CH2N2
ether
25
n-BuLi
CO2
53

PREMIERE PARTIE

DERIVES THIOPHENIQUES CARBONYLES

Une méthode générale d'accès aux pyridazines consiste à condenser l'hydrazine avec des substances portant des groupements dicarbonylés en 1 et 4 : dialdéhydes-1,4, cétones aldéhydes-1,4 ou acides cétoniques ; elle est aussi très utilisée dans la préparation des dérivés d'un benzologue de la pyridazine, la phtalazine. Elle peut être suivie avec succès dans la synthèse des thiénopyridazines en mettant en œuvre des dérivés orthodicarbonylés du thiophène dont la synthèse est décrite dans ce chapitre.

1) Thiophène dicarboxaldéhydes

La méthode de Vilsmeier-Haack, permet de préparer à partir du méthyl-3 thiophène **55** le méthyl-3 formyl-2 thiophène **56** qui, bromé par la N-bromosuccinimide, conduit au bromométhyl-3 formyl-2 thiophène **57**. Ce dernier traité selon la méthode de Sommelet ne nous a pas permis d'aboutir au diformyl-2,3 thiophène **58**. Tableau 6.

Parmi les méthodes permettant la préparation des dérivés thiophéniques dicarbonylés, à partir d'iodo et de bromothiophènes, les plus utilisées sont basées sur l'emploi d'organométalliques.

Les organomagnésiens ne peuvent être préparés à partir des halogéno-3 thiophènes que par la méthode par entraînement et avec de mauvais rendements comme l'ont montré Gronowitz (39) et Lawesson (40) (41).

Par contre les organolithiens thiophéniques sont obtenus non seulement par interconversion halogène-métal, mais également par métalation directe en α de l'hétéroatome (42), ce qui permet d'aboutir à des dérivés dilithiés en 2,3, à partir d'halogéno-3 thiophènes d'accès plus facile que les dihalogéno 2,3 thiophènes.

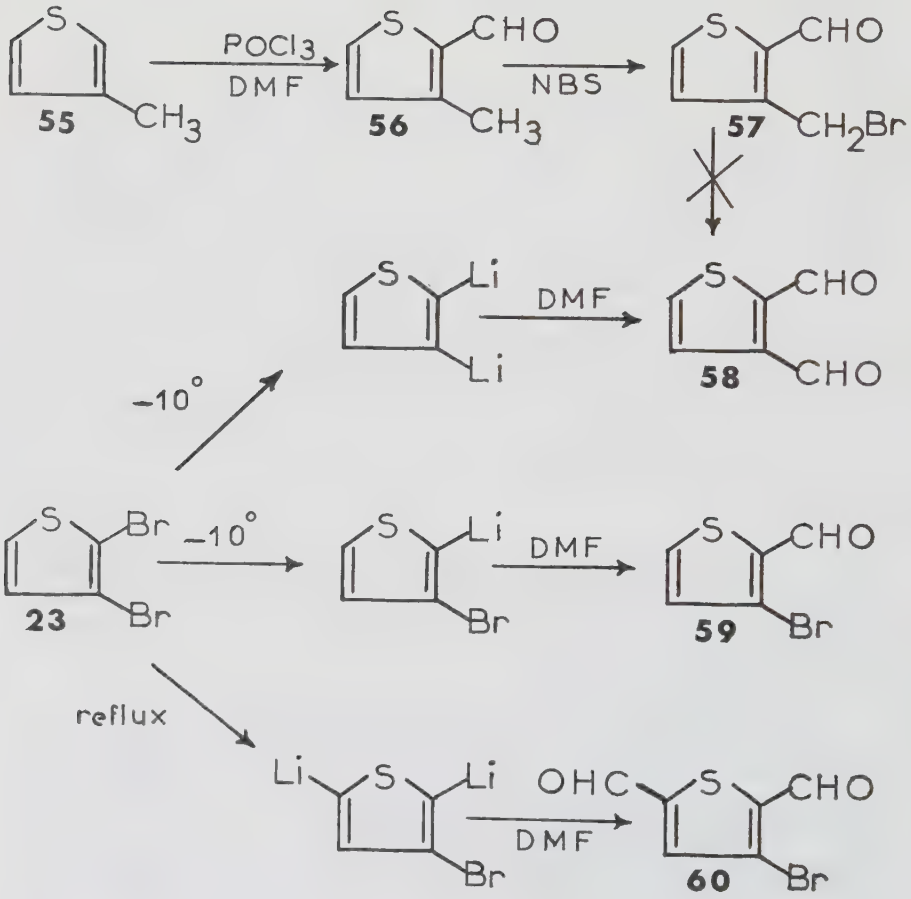
L'organolithien employé, aussi bien pour les interconversions que pour les métalations est le n-butyllithium dans l'éther anhydre. Ce choix s'appuie sur les constatations d'efficacité faites en chimie hétérocyclique par Lawesson, qui donne en effet la classification de la réactivité suivante pour le benzofuranne (41) :

butyllithium > éthyllithium > n-amyllithium > phényllithium

Les réactions d'interconversion halogène-métal sont faites le plus souvent entre —70° et —30° et les réactions de métalation à la température de reflux de l'éther éthylique.

Toutefois il faut noter que les conditions de température semblent avoir une grande influence sur le nombre et la position des atomes de lithium introduits.

TABLEAU N° 6



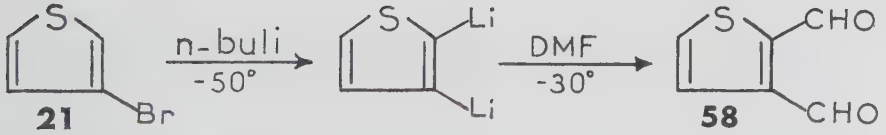
Ainsi, effectuée à — 10°, la réaction de formylation du dibromo-2,3 thiophène **23** donne à côté du dialdéhyde **58** un produit secondaire, le formyl-2 bromo-3 thiophène **59** déjà décrit par Gronowitz (43). Quand le mélange réactionnel est chauffé pendant une heure au reflux de l'éther éthylique, un autre produit secondaire apparaît ; il s'agit d'un dialdéhyde bromé qui est vraisemblablement le bromo-3 diformyl-2,5 thiophène **60**. En effet, son spectre de RMN présente un singulet à 7,75 ppm (proton thiophénique en 4) et deux singulets à 9,94 ppm et 10,03 ppm (protons aldéhydiques) ; l'absence de couplage entre les protons aldéhydiques et le proton thiophénique ainsi que la plus grande réactivité du brome en 2 permettent d'exclure les structures des autres dialdéhydes bromés possibles. Au cours de cette dernière réaction on obtient également les dérivés **58** et **59**. Tableau 6.

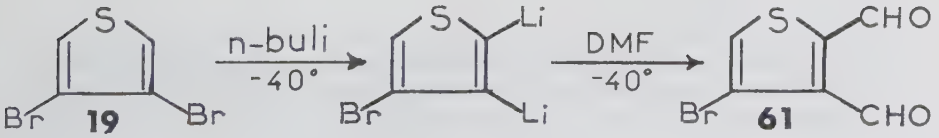
La double interconversion halogène-métal faite sur **23** ne donne au mieux que 20 % de rendement en diformyl-2,3 thiophène, alors que le bromo-3 thiophène **21** donne après interconversion et métalation entre —60° et —50°, un dérivé dilithié, qui, formylé à —30° à l'aide du N,N-diméthylformamide, fournit le dialdéhyde attendu avec un rendement d'environ 40 %.

D'autre part la réaction du dibromo-3,4 thiophène *(***19***)* avec le n-butyllithium, effectuée à — 40° ne fournit pas le diformyl-3,4 thiophène attendu; seul un des bromes se prête à l'interconversion halogène-métal tandis qu'il y a métalation en α ; après formylation du bromo-4 thiophène dilithium-2,3 par le diméthylformamide on aboutit au bromo-4 diformyl-2,3 thiophène **61**. Tableau 7.

La structure de ce dialdéhyde est prouvée par sa cyclisation avec l'hydrazine qui donne la bromo-5 thiéno [2,3-d] pyridazine **89**.

TABLEAU N° 7

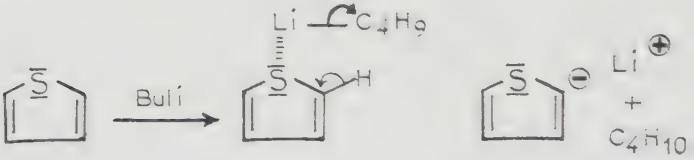




Dans toutes ces réactions d'interconversion halogène-métal, on constate une métalation très fréquente des positions α thiophéniques et ce, d'autant plus facilement que la température d'échange est élevée (44).

Ces phénomènes ont été expliqués par Gronowitz (39) et Ostman (45) qui considèrent la réaction de métalation comme une attaque nucléophile de l'hydrogène par un carbanion, n-C_4H_9 par exemple, les effets électroniques inducteurs ou mésomères facilitant la métalation de certaines positions en augmentant « l'acidité » des hydrogènes qui s'y trouvent.

D'autre part, la première étape de la réaction consiste en une coordination de l'agent métalant par l'atome de lithium sur l'hétéroatome du cycle, suivie d'une attaque par le carbanion de l'atome d'hydrogène le plus acide.



Ce mécanisme est en accord avec la métalation exclusive du thiophène sur les sommets α (46).

Gronowitz a ainsi montré que le méthyl-3 thiophène était métalé de façon prépondérante en 5, position de l'hydrogène le plus acide. En effet le groupement méthyle par son effet — I induit la plus faible densité électronique sur ce sommet comme le montrent les déplacements chimiques relatifs des différents protons du méthyl-3 thiophène en RMN.

De même, le dibromo-3,4 thiophène fournit par métalation le bromo-4 thiényl dilithium-2,3 à cause de l'effet — I de l'halogène, augmenté en cours de réaction par un effet inductomère de même sens, aboutissant ainsi après formylation au dérivé **61**. Le même phénomène explique l'obtention du dérivé **60**.

La légère domination de l'effet — I sur l'effet + M des halogènes en série thiophénique a été montrée par l'étude des spectres de RMN des différents dérivés halogénés, compte tenu de l'anisotropie du substituant (47).

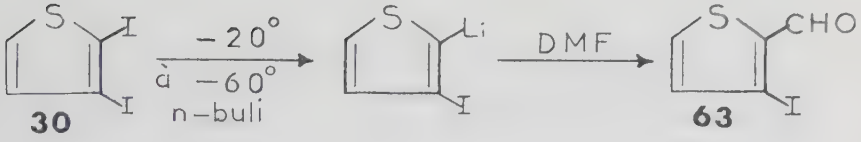
Toutefois, selon Gronowitz (83), dans les molécules de thiophène substituées par des atomes d'halogène, ceux-ci sont capables d'induire un excès de charge négative ou positive sur l'hétérocycle selon la demande du réactif.

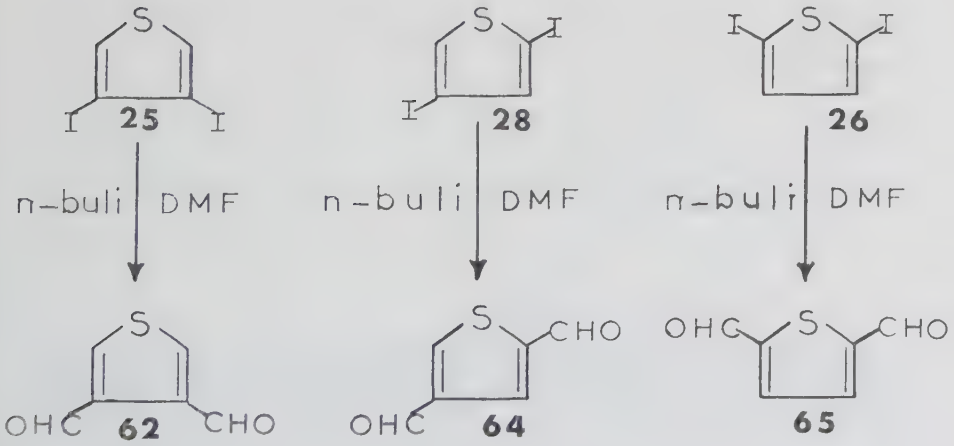
Enfin, il faut noter que les conditions expérimentales (température, temps de réaction, proportions de n-butyllithium et de dérivé halogéné) associées aux effets cités précédemment ont une très grande importance dans la préparation des dérivés lithiés (44).

L'impossibilité dans les conditions utilisées d'obtenir le diformyl-3,4 thiophène à partir du dibromo-3,4 thiophène nous a amenés à utiliser des dérivés diiodés dont les avantages sont de deux ordres : a) une utilisation possible à très basse température où ils restent encore très réactifs grâce à la plus grande polarisabilité de la liaison C-I. b) un effet inducteur négatif moins fort de l'iode par rapport aux autres halogènes. Il s'ensuit un risque moins grand de métalation et, de ce fait, des rendements en dérivés dicarbonylés souvent supérieurs à ceux obtenus à partir des dérivés dibromés.

Ainsi les deux halogènes du diiodo-3,4 thiophène **25** subissent la réaction d'interconversion à —60° et le thiényldilithium-3,4 est formylé en diformyl-3,4 thiophène **62** obtenu différemment par Trofimenko (48).

TABLEAU N° 8





Par contre le diiodo-2,3 thiophène **30** traité dans des conditions analogues au dérivé-3,4 diiodé n'échange que l'halogène en 2 pour conduire au formyl-2 iodo-3 thiophène **63**. Cette réaction est équivoque mais le spectre de RMN permet d'éliminer l'isomère de **63**, le formyl-3 iodo-2 thiophène : il montre un doublet à 7,28 ppm (proton en 4), un quadruplet à 7,71 ppm (proton en 5) et un doublet à 9,87 ppm (proton aldéhydique) ; d'autre part en plus du couplage entre les protons thiophéniques 4 et 5 (J = 5 cps), on relève un couplage du proton aldéhydique en 5 (J = 1,4 cps) qui est caractéristique de α thénaldéhydes (47), 49).

Nous avons étendu ce procédé de préparation directe des dialdéhydes thiophéniques (50) aux deux autres isomères déjà connus (51), (52), (53). On obtient ainsi le diformyl-2,4 thiophène **64** à partir du diiodo-2,4 thiophène **28** et le diformyl-2,5 thiophène **65** à partir du diiodo-2,5 thiophène **26**. Tableau 8.

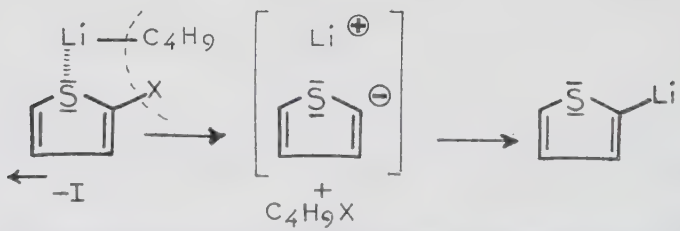
Le pourcentage en dialdéhydes obtenus directement à partir des dérivés diiodés correspondants, dans les conditions expérimentales utilisées, se situe entre 50 % et 70 %, donc toujours supérieur à celui obtenu à partir des dérivés dibromés.

D'autre part, au cours de ces réactions nous n'avons pas observé de métalation du thiophène. Le seul dérivé diiodé ne donnant pas naissance par double interconversion à un dérivé dilithié est le diiodo-2,3 thiophène et ce, dans différentes conditions de température allant de — 60° à — 20°.

Les constructions géométriques de **25** et **30** à partir des données de Gronowitz (47) montrent que la distance entre les deux atomes d'iode est à peu près la même en 2,3 qu'en 3,4, ce qui permet d'exclure l'inhibition stérique.

Une explication peut être trouvée dans le mécanisme de l'interconversion halogène-métal, celle-ci s'effectuant selon Sunthankar et Gilman (54) par attaque nucléophile d'un atome d'halogène chargé positivement.

Dans ce cas, sous l'influence du réactif, il y a conjugaison entre l'halogène (effet + M) et le noyau thiophénique qui joue le rôle d'attracteur d'électrons (effet — I).

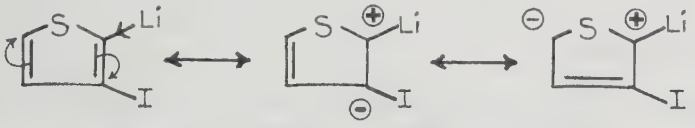


L'interconversion est donc proportionnelle au degré de polarisation des halogènes, justifiant ainsi l'obtention du thiényl lithium-2 à partir du bromo-2 thiophène et du chloro-2 thiényl lithium-5 à partir du chloro-2 thiophène (55).

Selon Gilman, l'attaque nucléophile par le carbanion R^- est, d'une part, facilitée par la coordination de l'atome de lithium sur un atome à paire d'électrons libres (ici le soufre) et d'autre part, elle se trouve sous la dépendance des effets électroniques des substituants du cycle aromatique.

Dans le cas du diiodo-2,3 thiophène, le premier atome de lithium est introduit en 2 pour conduire à l'iodo-3 thiényl lithium-2.

L'atome de métal possède un fort effet + I et de ce fait induit un excès de charge négative en 3 et en 5 qui rend très difficile la substitution nucléophile du deuxième atome d'iode (56).



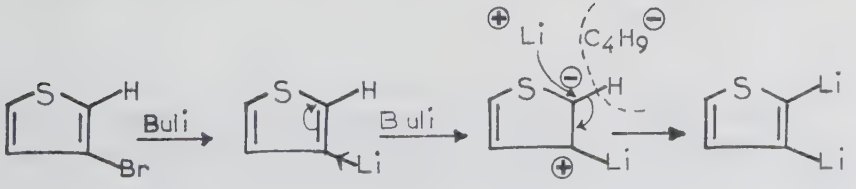
Par contre la position **4** reste plus favorable à l'interconversion, comme le montre l'obtention du dérivé dilithié 2,4 à partir du diiodo-2,4 thiophène **28**.

Dans le cas des diiodo-3,4 et -2,5 thiophènes on peut supposer que du fait de la symétrie des molécules, l'attaque s'effectue simultanément sur les deux halogènes. De plus, la transmission des effets électroniques d'un substituant est plus intense en 2,3 qu'en 3,4 ou 2,5.

Toutefois, ces tentatives d'explication des réactions des organolithiens sur les halogénothiophènes ne sont pas sans ambiguïté.

En effet, la préparation du diformyl-2,3 thiophène **58** à partir du dibromo-2,3 thiophène **23** d'une part et l'accès au même dialdéhyde à partir du bromo-3 thiophène d'autre part sont en contradiction avec les mécanismes invoqués précédemment.

Dans le premier cas on peut penser que l'effet + I de l'atome de lithium introduit en 2 est atténué par l'effet + M du bromure en 3, qui, supérieur à celui de l'iode, justifie ainsi l'obtention d'un faible pourcentage de **58**. Dans le second cas, une étude détaillée de la réaction (45) a montré que le premier atome de lithium était introduit par interconversion brome-métal. Or, cet atome de lithium possède un fort effet + I et devrait empêcher la métalation en 2 puisque celle-ci est considérée comme une attaque nucléophile de l'hydrogène par $nC_4H_9^-$. Ostman (45) a montré par l'intermédiaire de dérivés deutériés que dans ce cas précis la réaction de métalation devait être considérée comme une attaque électrophile du carbone 2 par l'ion Li^+ , suivie de l'expulsion d'un proton.



2) Dérivés thiophéniques dicarbonylés asymétriques

Pour préparer les dérivés thiophéniques portant des groupements carbonylés de nature différente (aldéhydes-cétones, aldéhydes-acides, acides cétoniques et aldéhydes-cétones-amides) la protection du premier groupement carbonyle introduit est nécessaire ; elle est faite sous forme de dioxolannes-1,3 qui sont préparés par ébullition au reflux avec l'éthylène-glycol dans le benzène en présence d'acide para-toluène sulfonique.

Les acétals cycliques ont l'avantage d'être stables en présence de n-butyllithium et de régénérer facilement le groupement carbonylé par hydrolyse acide.

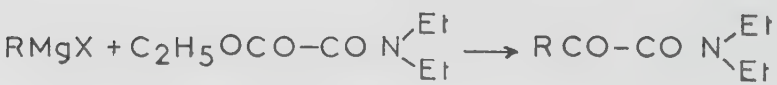
Les matières premières de ces dérivés o-dicarbonylés sont le bromo-3 thiophène, et le dibromo-2,3 thiophène.

Dans le cas des dérivés en 2,3 on peut préparer le thiényllithium-3 à partir du bromo-3 thiophène, formyler par le N,N diméthylformamide ou acétyler par le N,N diméthylacétamide, puis fixer le deuxième groupement carbonyle en 2 après protection du groupement formyle ou acétyle sous forme d'acétal éthylénique et métallation directe par le n-butyllithium. Tableau 9.

Le bromo-3 thiophène permet de préparer l'acétyl-3 thiophène qui, protégé par acétalisation, fournit le dioxolanne **66**. A partir de ce dernier on obtient le carboxy-2 acétyl-3 thiophène **67** et le formyl-2 acétyl-3 thiophène **69**, après passage par l'intermédiaire du (formyl-2' thiényl-3')-2 méthyl-2 dioxolanne-1,3 **68**.

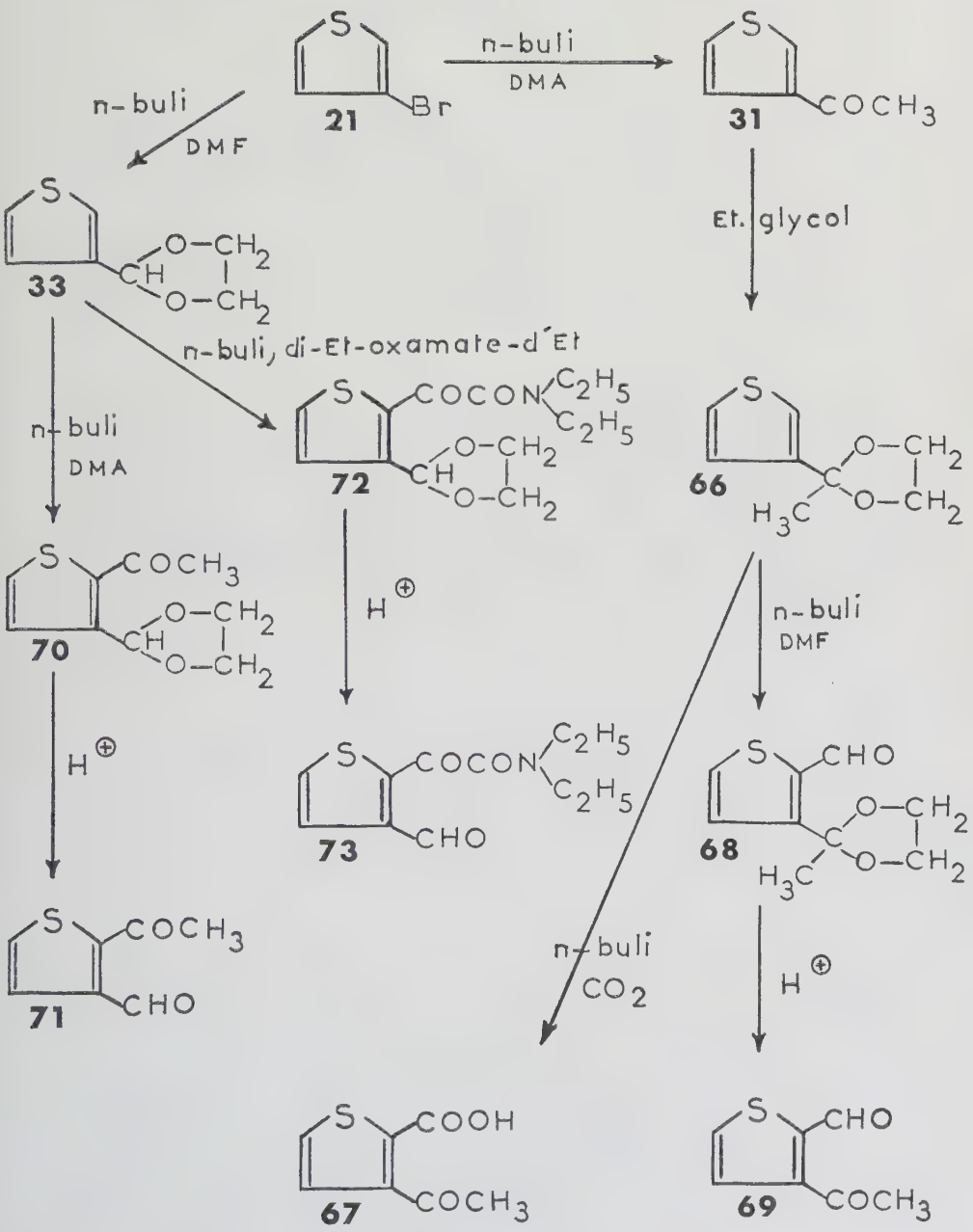
L'acétyl-2 formyl-3 thiophène **71** est préparé à partir de l'acétal éthylénique du formyl-3 thiophène **33** par l'intermédiaire du dioxolanne **70**.

La méthode de Barré (57) permet de préparer des acides α-cétoniques par action d'un magnésien sur le N,N-diéthyloxamate d'éthyle selon le schéma.



Cette méthode a été appliquée en série cyclanique par Speziale et Frazier (58) pour préparer l'acide cyclohexylglyoxylique, puis par Robba pour obtenir l'acide cyclopentylglyoxylique (59).

TABLEAU N° 9


21
n-buli
DMA
31
n-buli
DMF
Et. glycol
33
n-buli, di-Et-oxamate-d'Et
72
66
n-buli
DMA
70
H⊕
n-buli
DMF
73
68
n-buli
CO2
H⊕
71
67
69

Nous avons étendu cette méthode en série thiophénique aux dérivés organolithiens. Ceux-ci ont l'avantage sur les organomagnésiens de permettre l'introduction facile du substituant aussi bien en 2 qu'en 3.

Ainsi la réaction du N,N-diéthyloxamate d'éthyle entre 0° et 20° sur le dérivé lithié en 2 du dioxolanne **33** aboutit au N,N-diéthylamide de l'acide formyl-3 thiophène glyoxylique-2 **73** par l'intermédiaire du N,N-diéthylamide de l'acide (m-dioxolanno-2')-3 thiophène glyoxylique-2 **72**.

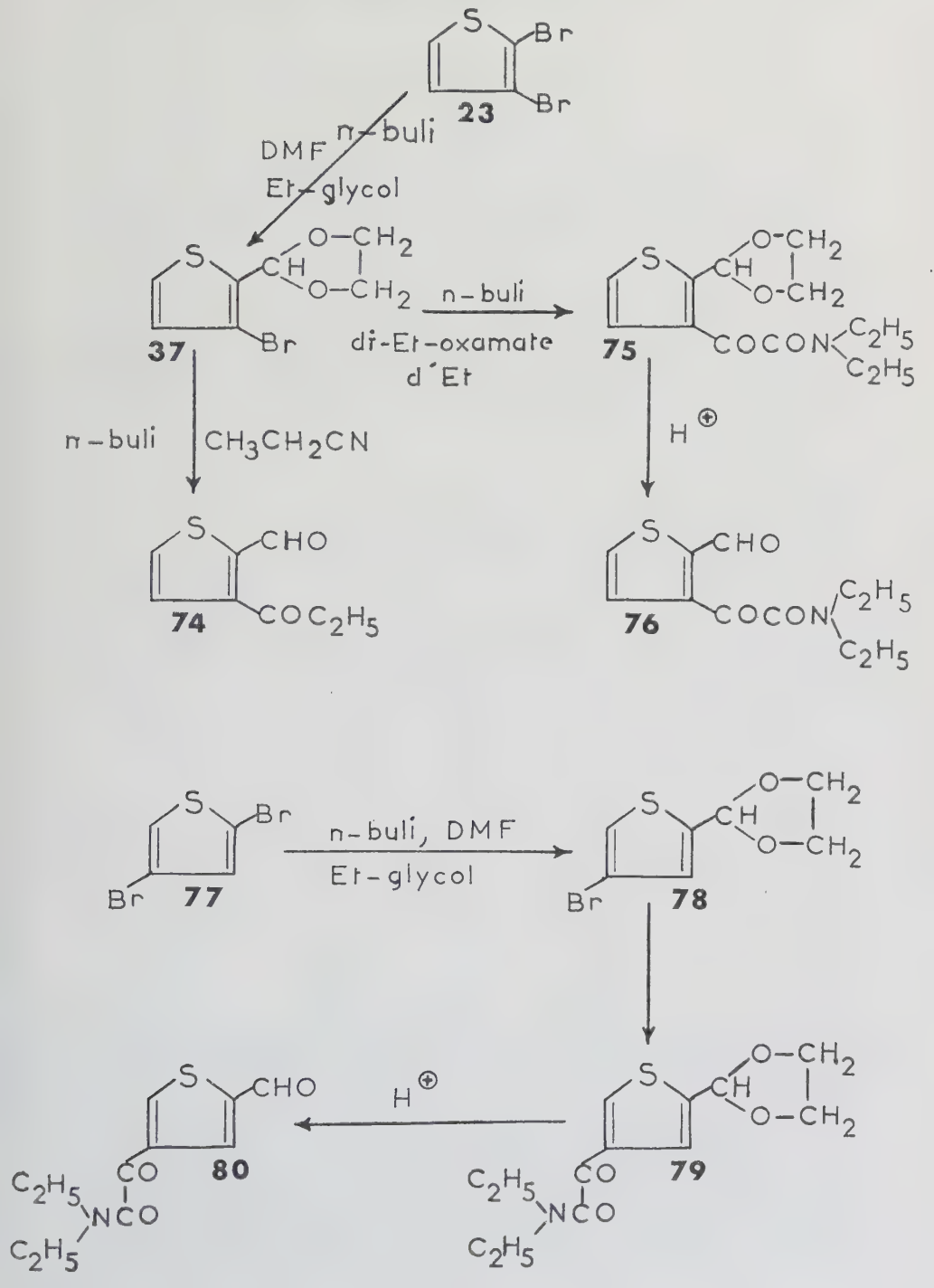
Lorsque la matière première utilisée est le dibromo-2,3 thiophène au lieu du bromo-3 thiophène, le premier groupement carbonyle est introduit en 2 et, après protection sous forme de dioxolanne, le dérivé lithié en 3 est obtenu par l'interconversion halogène-métal. Tableau 10.

Le dérivé lithié en 3 de l'acétal éthylénique du formyl-2 bromo-3 thiophène **37** conduit au formyl-2 propionyl-3 thiophène **74** par acylation à l'aide du propionitrile et au N,N-diéthylamide de l'acide formyl-2 thiophène glyoxylique-3 **76** par l'intermédiaire du dioxolanne **75** après action du N,N-diéthyloxamate d'éthyle.

On prépare également selon le même principe le dioxolanne **78** à partir du dibromo-2,4 thiophène **77** puis le N,N-diéthylamide de l'acide formyl-2 thiophène glyoxylique-4 **80** par l'intermédiaire du N,N-diéthylamide de l'acide (m-dioxolanno-2')-2 thiophène glyoxylique-4. **79**.

Les dérivés **73** et **76** permettent après cyclisation avec l'hydrazine l'introduction directe sur le cycle de la thiéno [2,3-d] pyridazine d'un groupement N.N- diéthylcarboxamide pour **76** et carboxylique après hydrolyse acide du groupement amide pour **73**.

TABLEAU N° 10


S
Br
Br
23
DMF
Et-glycol
n-buli
O-CH2
CH
O-CH2
37
Br
n-buli
di-Et-oxamate
d'Et
75
COCON
C2H5
C2H5
n-buli
CH3CH2CN
H⊕
CHO
74
COC2H5
76
COCON
C2H5
C2H5
77
n-buli, DMF
Et-glycol
78
79
80
CO
NCO

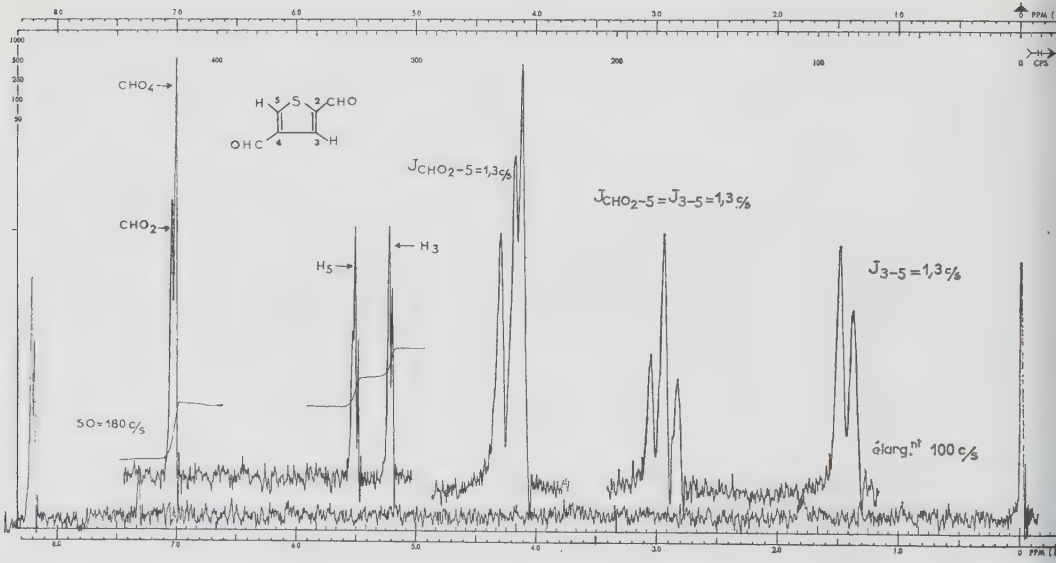
3) Etude des spectres de RMN

Les spectres de RMN ont été effectués à 60 mégacycles en solution dans le chloroforme deutérié en prenant 7,30 ppm et 7,10 ppm comme valeurs des déplacements chimiques des protons α et β thiophéniques.

Les composés étudiés forment en général des systèmes AB, A_2B_2 ou ABX, et exceptionnellement A_2 dans le carboxy-2 acétyl-3 thiophène **67** et le diéthylamide de l'acide formyl-3 thiophène glyoxylique-2 **73** où la fusion des signaux des protons thiophéniques est due à la conjonction des effets électroniques des substituants.

D'autre part, les spectres du diformyl-2,4 thiophène **64** et du N,N-diéthylamide de l'acide formyl-2 thiophène glyoxylique-4 **80** montrent un triplet pour le proton thiophénique en 5 à cause de l'égalité des constantes de couplage (J CHO-5 = J 3-5 = 1,3 cps). Figure I.

FIGURE I



Les règles d'additivité des effets électroniques des substituants sur le cycle thiophénique sont dans l'ensemble bien respectées comme le montrent les valeurs des déplacements chimiques trouvées expérimentalement par rapport aux valeurs calculées à partir des paramètres proposés par Gronowitz (83).

De même, les constantes de couplage entre les protons du cycle ainsi que les constantes de couplage entre protons du cycle et protons du substituant correspondent aux valeurs données par Hoffman et Gronowitz (60). Tableaux 11 et 12.

J 4,5 = 4,9 cps - 5,8 cps
J 3,5 = 1,2 cps - 1,7 cps
J CHO_2-5 = 1,05 cps - 1,40 cps
J CHO_3-5 = 0,40 cps - 0,80 cps

Les signaux des protons aldéhydiques des formylthiophènes orthocarbonylés **58**, **59**, **71**, **73**, **74**, *et* **76** se trouvent vers 10,50 ppm alors qu'on les observe entre 9,80 et 10,10 ppm dans les adéhydes thiophéniques contenant un autre substituant carbonylé non adjacent, **60**, **64**, **65**, **80** ou n'en contenant pas **32**, **63**. A moins d'inhibition stérique, il semble que, l'effet de conjugaison ayant l'ampleur maximale quand les groupements carbonylés sont dans le plan nodal de l'hétérocycle, tous ces dérivés doivent posséder des conformations planes rigides comme l'ont montré Morizur dans l'étude de la barrière de rotation du furfural (61) et Lumbroso dans l'étude des moments dipolaires des thiophènes dialdéhydes (62).

Il semblerait donc que le déplacement vers les champs faibles du signal de résonance du proton aldéhydique dans les dérivés orthocarbonylés soit dû à l'effet paramagnétique du carbonyle adjacent, renforcé ou non par une liaison hydrogène intramoléculaire comme le confirme l'étude des moments dipolaires (chapitre suivant). En effet l'importance du déblindage observé ne peut pas être expliquée uniquement par l'effet -I du groupement adjacent (63).

Ainsi les pics correspondant aux protons aldéhydiques se trouvent respectivement à 9,87 ppm dans le diformyl-2 iodo-3 thiophène **63** ; à 10,02 ppm et 10,03 ppm dans le diformyl-2,4 thiophène, **64** alors qu'on les observe à 10,45 ppm et 10,55 ppm dans le diformyl-2,3 thiophène **58**. Figure II.

De même la coplanéïté des deux groupements carbonylés entraîne un déplacement du pic de résonance du groupement méthyle de 2,5 ppm dans l'acétyl-3 thiophène à 2,65 ppm dans le formyl-2 acétyl-3 thiophène. **69**.

La protection des aldéhydes et cétones étudiés est faite par acétalisation cyclique à l'aide de l'éthyléne glycol et conduit à des dioxolannes. L'introduction d'un groupement acétal cyclique sur le noyau thiophénique entraîne un déblindage plus ou moins important des protons du cycle.

Le manque de reproductibilité des déplacements chimiques relatifs induits par le groupement acétal dans les dérivés examinés ne permet pas de donner un ordre de grandeur de l'effet de démasquage de ce groupement.

Il est possible que ce manque de constance provienne des différentes conformations spatiales possibles du cycle dioxolannique, comme semble l'indiquer l'allure des signaux donnés par les protons méthyléniques des acétals cycliques suivants : (formyl-2' thiényl-3') -2 méthyl - 2 dioxolanne-1,3 : 12 pics, acétal éthylénique du formyl-2 bromo-3 thiophène : 10 pics, acétal éthylénique du formyl-2 bromo-4 thiophène : 4 pics,.(acétyl-2' thiényl 3')-2 dioxolanne-1,3 : 1 pic.

On constate également que le radical N,N-diéthylglyoxylamide produit un déblindage des protons thiophéniques et que comme précédemment cet effet est très variable ; sa plus grande intensité correspondant au dérivé **80** où, compte tenu de l'effet de l'aldéhyde en 2, il induit un déblindage de 0,83 ppm en 5 et de 0,50 ppm en 3.

Dans tous les dérivés possédant le radical N,N-diéthylglyoxylamide, sauf **73** les spectres de RMN effectués à la température ordinaire montrent une inhibition de rotation ou une rotation très lente autour de la liaison C-N se traduisant par deux triplets pour les pics méthyles et deux quadruplets qui en se recouvrant partiellement aboutissent à un sextet pour les pics méthyléniques. Figure III.

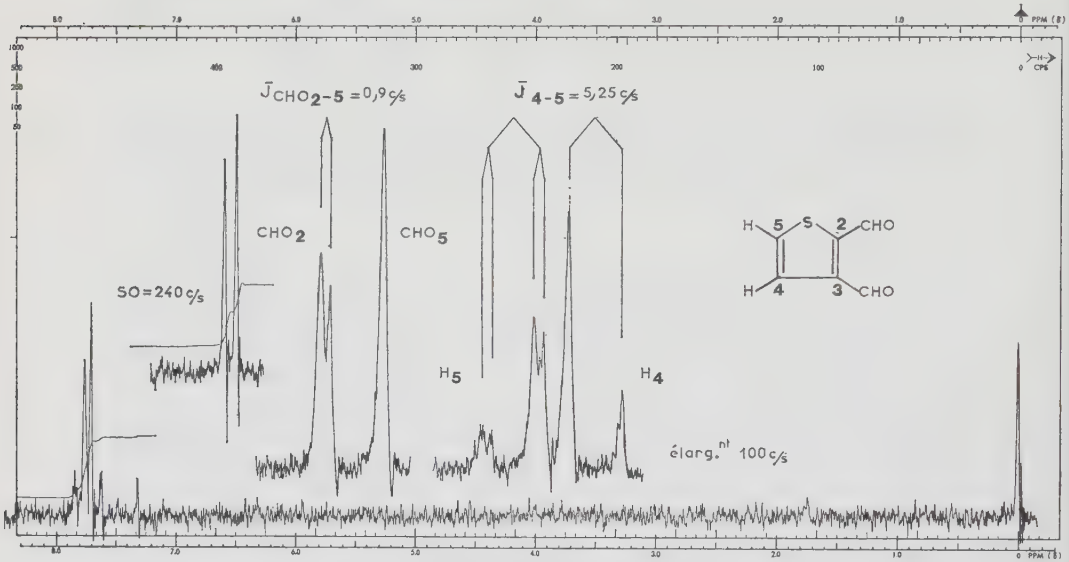


FIGURE II

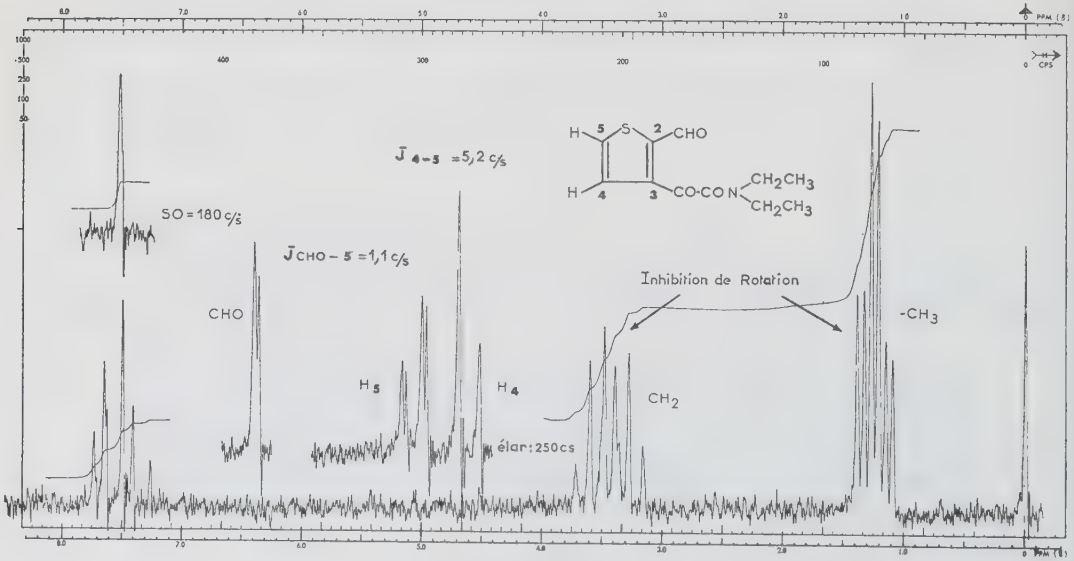
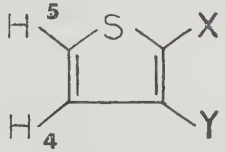
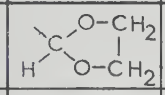
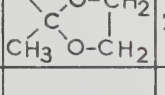
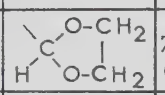
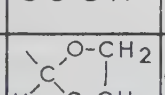
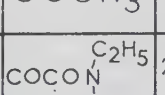
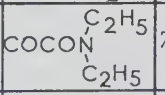
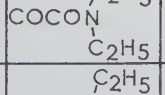
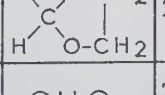
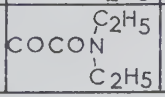


FIGURE III

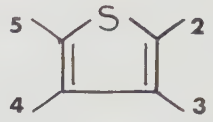
TABLEAU N° 11



N°s	X	Y	H 4		H 5		J c/s	Substituants
			Trouvé	Calculé	Trouvé	Calculé		
63	CHO	I	7,28 (D)	7,20	7,71 (Q)	7,56	J_{4-5} = 5 J_{X-5} = 1,4	CHO = 9,87 (D)
37		Br	6,94 (D)		7,30 (D)		J_{4-5} = 5	CH_{dioxo} = 6,12
58	CHO	CHO	7,65 (D)	7,65	7,78 (Q)	7,78	J_{4-5} = 5,25 J_{X-5} = 0,9	CHO_2 = 10,55 (D) CHO_3 = 10,45 (D)
68	CHO		7,20 (D)		7,62 (Q)		J_{X-5} = 1,15 J_{4-5} = 5,2	CH_3 = 1,77 CHO = 10,45 (D)
69	CHO	$COCH_3$	7,52 (D)	7,67	7,71 (Q)	7,73	J_{X-5} = 1,1 J_{4-5} = 5,25	CH_3 = 2,65 CHO = 10,50 (D)
74	CHO	COC_2H_5	7,53 (D)	7,68	7,71 (Q)	7,70	J_{4-5} = 5,05 J_{X-5} = 1,1	CH_3 = 1,25 (T) CH_2 = 2,96 (Q) CHO = 10,54 (D)
70	$COCH_3$		7,34 (D)		7,49 (Q)		J_{4-5} = 5,02	CH_3 = 2,57 CH_{dioxo} = 6,5
71	$COCH_3$	CHO	7,46 (Q)	7,55	7,65 (D)	7,61	J_{4-5} = 5 J_{Y-4} = 1	CH_3 = 2,64 CHO = 10,59 (D)
67	COOH	$COCH_3$	7,68 (S)	7,65	7,68 (S)	7,67		CH_3 = 2,76
75			7,22 (D)		7,35 (D)		J_{4-5} = 5,2	CH_3 = 1,02 (2T) CH_2 = 3,37 (Se) CH_{dioxo} = 6,64
76	CHO		7,45 (D)		7,63 (Q)		J_{X-5} = 1,1 J_{4-5} = 5,2	CH_3 = 1,26 (2T) CH_2 = 3,43 (Se) CHO = 10,52 (D)
72			7,32 (D)		7,63 (D)		J_{4-5} = 4,8	CH_3 = 1,22 (2T) CH_2 = 3 41 (Se) CH_{dioxo} = 6,37
73		CHO	7,66 (S)		7,66 (S)			CH_3 = 1,26 (T) CH_2 = 3,48 (Q) CHO = 10,50 (S)

Déplacements chimiques (ppm) des protons 4 et 5 des thiophènes -2,3 disubstitués et des protons des substituants. Constantes de couplages en c/s entre protons du cycle et entre protons thiophéniques et protons aldéhydiques (calculés après agrandissement sur 100). Structure fine des signaux : (S) = singulet, (D) = doublet, (T) = triplet, (Q) = quartet, (Se) = sextet.

TABLEAU N° 12



N°s	Substituants	Déplacements chimiques en ppm				J en cps	δ subst. en ppm
		H_2 Tr. Cal.	H_3 Tr. Cal.	H_4 Tr. Cal.	H_5 Tr. Cal.		
61	2 CHO 3 CHO 4 Br 5 H				7,7 7,66 (D)	$J_{CHO_2\text{-}5}$=1,1	CHO_2 10,56 (D) CHO_3 10,21
60	2 CHO 3 Br 4 H 5 CHO		7,79 7,77				CHO 10 CHO 10,1
78	2 CH(O)(O)$(CH_2)_2$ 3 H 4 Br 5 H		7,05 (Q)		7,19 (D)	$J_{3\text{-}5}$ = 1,5 $J_{CH\text{-}3}$=0,7	CH 6,06 (D)
64	2 CHO 3 H 4 CHO 5 H		8,21 8,20 (D)		8,51 8,54 (T)	$J_{3\text{-}5}$ =1,3 $J_{CHO_2\text{-}5}$=1,3	CHO_2 10,03 CHO_4 10,01
65	2 CHO 3 H 4 H 5 CHO		7,86 7,85	7,86 7,85			CHO 10,08
62	2 H 3 CHO 4 CHO 5 H	8,24 8,12			8,24 8,12		CHO 10,32
79	2 CH(O)(O)$(CH_2)_2$ 3 H 4 COCON$(Et)_2$ 5 H		7,60 (D)		8,17 (D)	$J_{3\text{-}5}$ =1,3	CH_3 1,2 (2T) CH_2 3,41 (S) CH 6,09
80	2 CHO 3 H 4 COCON$(Et)_2$ 5 H		8,24 (D)		8,58 (T)	$J_{3\text{-}5}$=1,3 $J_{CHO\text{-}5}$=1,3	CH_3 1,25 (2T) CH_2 3,45 (S) CHO 9,98 (D)

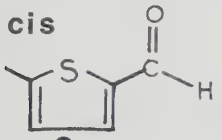
Déplacements chimiques (ppm) des protons thiophéniques et des protons des substituants. Constantes de couplage en c/s entre protons du cycle et entre protons thiophéniques et protons aldéhydiques. Structure fine des signaux : (S) = singulet, (D) = doublet, (T) = triplet, (Q) = quartet, (Se) = sextet.

4) Etude des moments dipolaires

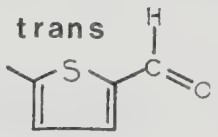
Au cours de ce travail Lumbroso (62), (64) a effectué un examen des valeurs des moments dipolaires de dérivés carbonylés parmi lesquels les diformylthiophènes et le formyl-2 propionyl-3 thiophène que nous avons préparés.

Les résultats obtenus ont permis de préciser les conformations privilégiées des dérivés cités plus haut.

On admet que les conformations sont planes et rigides et on donne le terme de cis (c) précédé du nombre indiquant la position de substitution (CHO en 2 par exemple) pour une orientation du carbonyle vers le soufre par rapport à la liaison C-C entre le cycle et le substituant. On donne le terme de trans (t) précédé du nombre correspondant pour l'orientation inverse.



2 c



2 t

La comparaison entre les moments calculés et les moments trouvés expérimentalement conduit à retenir des pourcentages d'environ 35 % de forme (2 c, 3 c) pour le diformyl-2,3 thiophène **58** et 83 % en forme (2 c, 3 c) pour le formyl-2 propionyl-3 thiophène **74**.

Cet écart pourrait être dû au fait que pour ce dernier composé, la forme (2 c, 3 t) ne peut être plane en raison de l'interférence stérique entre l'hydrogène de l'aldéhyde en 2 et le méthylène du propionyle en 3.

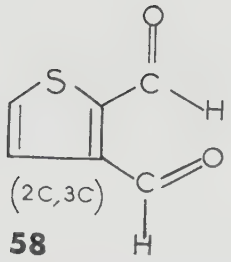
Pour le diformyl-2,4 thiophène **64**, on admet deux formes (2 c, 4 c) et (2 c, 4 t) avec prédominance de la première.

Le diformyl-3,4 thiophène **62** existe surtout sous la forme chelatée (3 c, 4 t) identique à la forme (3 t, 4 c). Le diformyl-2,5 thiophène **65** est constitué par un mélange de 74 % de forme (2 c, 5 c) et de 26 % de forme (2 c, 5 t) identique à la forme (2 t, 5 c). Tableau 13.

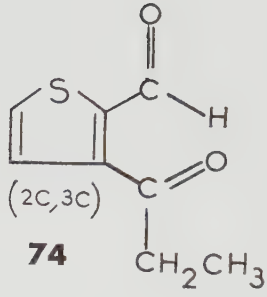
On peut noter qu'en RMN les spectres des diformyl-thiophènes et du formyl-2 propionyl-3 thiophène effectués à température ambiante ne présentent qu'une seule série de signaux dont les δ correspondent aux valeurs moyennes entre les deux configurations de chaque composé (61).

D'autre part, la constante de couplage J CHO-5 dans le diformyl-2,3 thiophène **58** est égale à 0,9 c/s, alors que sa valeur habituelle se situe entre 1,05 et 1,40 c/s. Cette diminution est en bon accord avec le faible pourcentage (35 %) de dérivé possédant le groupement aldéhydique en 2 sous la forme cis (85). Figure II.

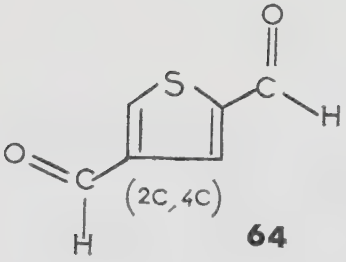
TABLEAU N° 13



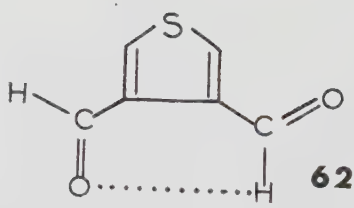
58



74

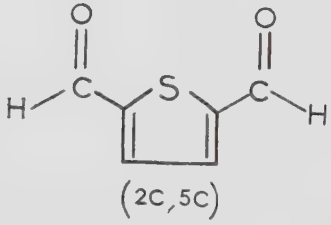


64



62

(3C,4t = 3t,4C)



(2C,5C)

65

DEUXIEME PARTIE

THIENOPYRIDAZINES

1) Synthèse des thiénopyridazines

Parmi les différentes méthodes possibles de synthèse des thiénopyridazines, nous en avons retenu deux au début de ce travail.

La première qui est une synthèse bimoléculaire, consiste à opposer des dérivés orthodicarbonylés du thiophène à l'hydrazine ou aux hydrazines substituées.

La seconde, monomoléculaire, peut conduire par cyclisation interne d'acylhydrazones d'aldéhydes thiophéniques à des thiénopyridazines substituées sur le cycle diazinique ; cette méthode est analogue à la synthèse des isoquinoleïnes selon Bischler et Napieralski.

L'accès aux dérivés orthodicarbonylés du thiophène, pour la plupart inconnus, semblant délicat, nous avons d'abord essayé cette seconde méthode.

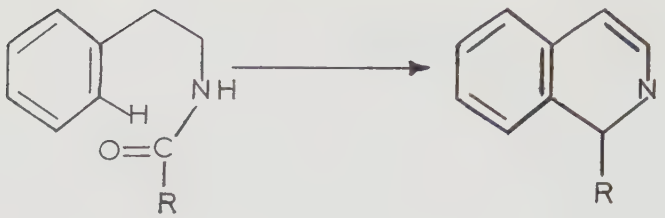
En 1929, Aggarwal et Coll. ont étudié la préparation de quelques phényl-1 phtalazines par cyclisation dans l'alcool amylique saturé d'acide chlorhydrique, de benzoylhydrazones de benzaldéhydes substitués ou non (65), (66).

Ainsi, ils pensaient avoir obtenu à partir de la benzoylhydrazone du benzaldéhyde **81** la phényl-1 phtalazine **82** (F = 174°-175°).

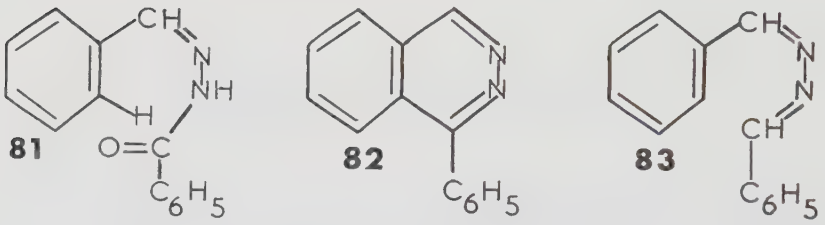
En 1956 Rodda (67) a montré que la cyclisation monomoléculaire décrite par Aggarwal ne conduisait pas à des phtalazines substituées mais à des benzaldazines. Tableau 14.

TABLEAU N° 14

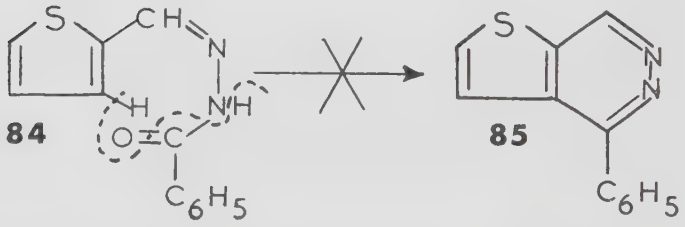
BISCHLER et NAPIERALSKI



AGGARWAL RODDA



SYNTHESE MONOMOLECULAIRE



En effet la phényl-1 phtalazine **82** a été préparée selon deux méthodes différentes : par Lieck (68) par déshalogénation de la phényl-1 chloro-4 phtalazine et par Mustapha et coll. en 1960 en faisant agir le bromure de phénylmagnésium sur la phtalazine. (69).

Le point de fusion donné par ces auteurs pour la phényl-1 phtalazine est de 142°-144°. D'autre part, il ne subsiste aucun doute quant à la structure de **82** car les autres isomères possibles ont été préparés par Atkinson (70).

Il est possible que l'erreur d'Aggarwal soit dûe au faible écart entre les analyses pondérales calculées pour 82 ($C_{11}H_{10}N_2C$ % = 81,53 H % = 4,89 N % = 13,58) et pour la benzaldazine **83** ($C_{14}H_{12}N_2$, C % = 80,74 H % = 5,81, N % 13,45) d'autant plus que les résultats trouvés par Aggarwal ne portaient que sur l'azote.

Malgré tout, étant donné qu'en série thiophénique l'α-thénaldéhyde permet d'obtenir très facilement la benzoyl hydrazone **84**, nous avons essayé de cycliser celle-ci en phényl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **85**. Malheureusement le traitement par l'oxychlorure de phosphore ou par l'acide chlorhydrique en milieu alcoolique de la benzoylhydrazone **84** ne fournit pas le dérivé **85** attendu. Tableau 14.

Nous n'avons pas essayé la cyclisation de la benzoylhydrazone du formyl-3 thiophène qui serait peut-être plus favorable du fait de la mobilité plus grande de l'hydrogène en 2 sur le thiophène.

Nous nous sommes dirigés vers la synthèse bimoléculaire qui est d'application plus générale ; ce qui nous a amené à préparer les dérivés thiophéniques décrits précédemment.

Ainsi les deux hétérocycles fondamentaux, la thiéno [2,3-d] pyridazine **2** et la thiéno [3,4-d] pyridazine **3** que nous avons déjà décrits (71) (72) sont facilement obtenu par chauffage au reflux dans l'éthanol du diformyl-2,3 thiophène **58** et du diformyl-3,4 thiophène **62** avec l'hydrazine; ce sont des dérivés solides, blancs, solubles dans l'eau et les solvants organiques usuels, sublimables sous vide ; ils se comportent comme des dérivés monobasiques en formant des monochlorhydrates et des monoiodométhylates avec dans le cas de la thiéno [2,3-d] pyridazine un mélange de deux iodo-méthylates isomères.

L'action du peroxyde d'hydrogène à 30 % à la température ambiante conduit à un mélange des deux isomères du mono N-oxyde de la thiéno [2,3-d] pyridazine, tandis que la thiéno [3,4-d] pyridazine est décomposée dans les mêmes conditions.

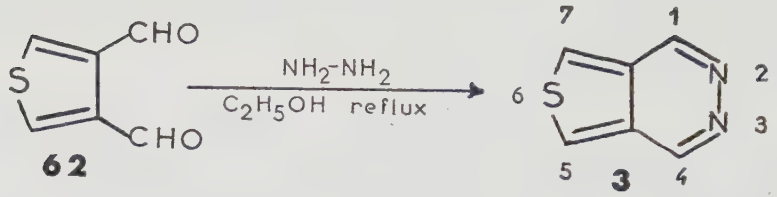
D'autre part, la thiéno [2,3-d] pyridazine est accessible à partir de certains dérivés de substitution par deux méthodes de dégradation.

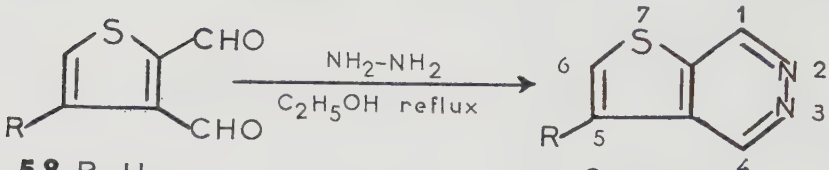
La première consiste à décarboxyler par sublimation à 200° sous 0,1 mm la carboxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **86** dont la synthèse est décrite dans ce chapitre.

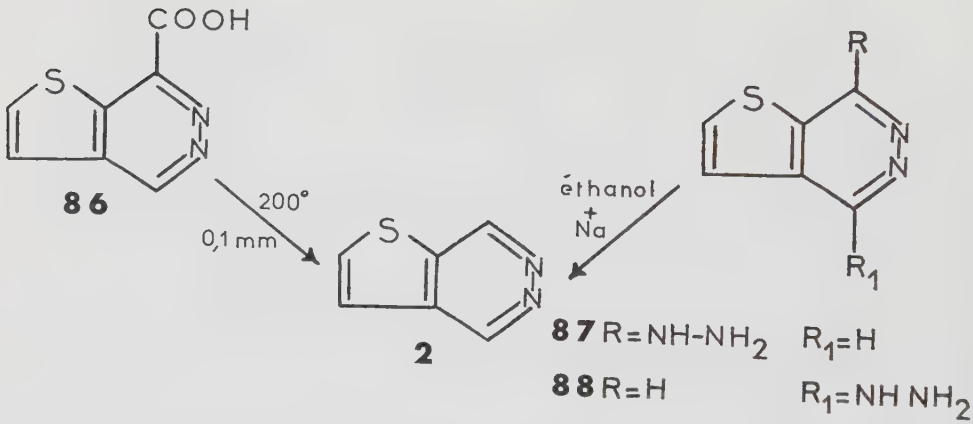
La seconde permet d'accéder à l'hétérocyle par déshalogénation indirecte des chloro 1 ou 4 thiéno [2,3-d] pyridazines par l'intermédiaire des dérivés hydrazinés correspondants **87** et **88**. Cette réaction sera étudiée plus en détail ultérieurement.

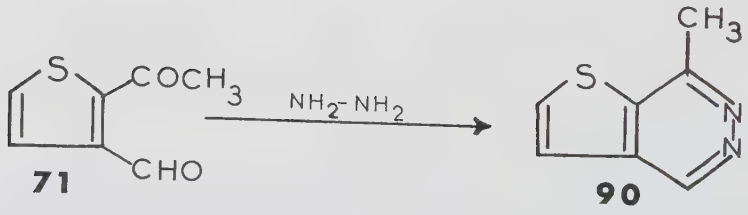
Le bromo-4 diformyl-2,3 thiophène **61** est cyclisé de même en bromo-5 thiéno-[2,3 d] pyridazine **89** par chauffage dans le méthanol au reflux avec l'hydrazine. Tableau 15.

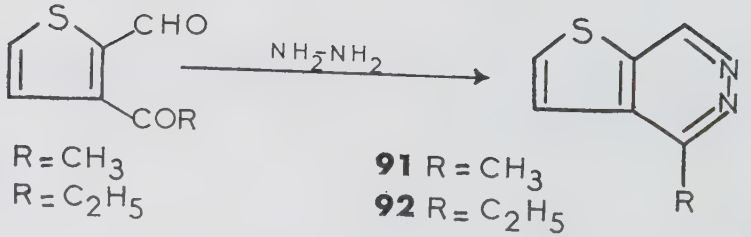
TABLEAU N° 15


CHO
CHO
S
62
NH_2-NH_2
C_2H_5OH reflux
7
1
2
3
6
S
5
4
3


S
CHO
CHO
R
58 R= H
61 R= Br
NH_2-NH_2
C_2H_5OH reflux
7
1
6
S
2
3
R
5
4
2 R= H
89 R= Br


COOH
S
86
200°
0,1 mm
S
2
éthanol
+
Na
R
S
R_1
87 R=NH-NH_2 R_1=H
88 R=H R_1=NH NH_2


S
$COCH_3$
CHO
71
NH_2-NH_2
CH_3
S
90


S
CHO
COR
69 R=CH_3
74 R=C_2H_5
NH_2-NH_2
S
R
91 R=CH_3
92 R=C_2H_5

La cyclisation des aldéhydes-cétones thiophéniques avec l'hydrazine par chauffage en milieu alcoolique au reflux conduit à des thiénopyridazines dont le cycle pyridazinique porte des groupements aliphatiques : méthyl-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **90** à partir de l'acétyl-2 formyl-3 thiophène **71**, méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **91** à partir du formyl-2 acétyl-3 thiophène **69** et éthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **92** à partir du formyl-2 propionyl-3 thiophène **74**.

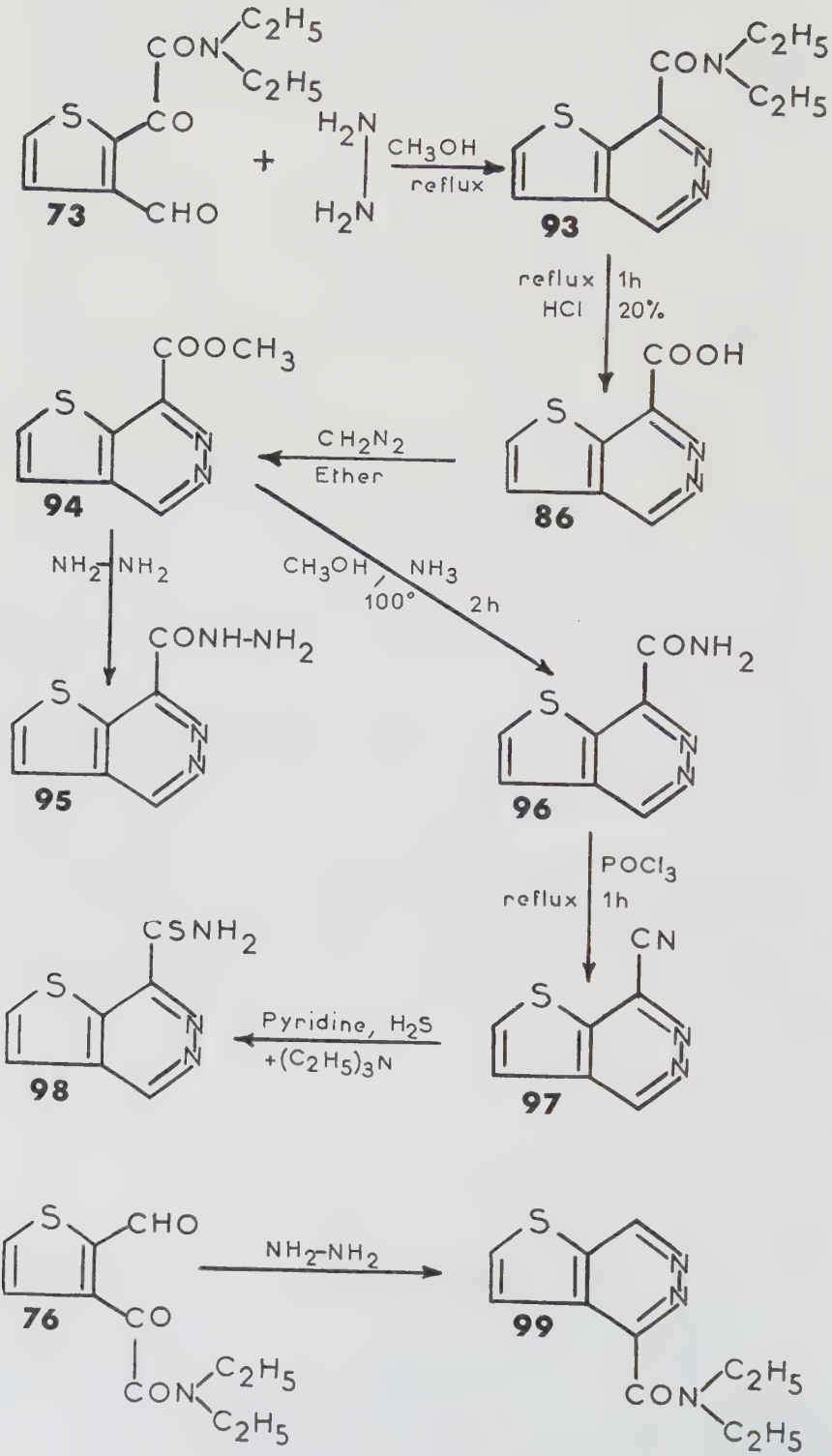
Ces alcoylthiénopyridazines forment aussi des monochlorhydrates, et dans le cas du dérivé **91** un mélange des deux monoidométhylates par quaternarisation des azotes en 2 et en 3. Nous avons donc été amenés à étudier le lieu de protonation et de quaternisation des thiéno [2,3-d] pyridazines, comme nous le verrons plus loin. La cyclisation de l'aldéhyde-cétone-amide **73** avec l'hydrazine autorise l'introduction du groupement carboxylique sur la thiéno-[2,3-d] pyridazine. En effet le N,N-diéthylamide **93** formé est facilement hydrolysé par l'acide chlorhydrique à l'ébullition en carboxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **86** qui conduit par décarboxylation à l'hétérocycle fondamental comme nous l'avons précédemment signalé. L'acide est estérifiable en ester méthylique **94** par le diazométhane ou par le méthanol à reflux en présence d'acide sulfurique ; l'ester conduit à l'hydrazide **95** et à l'amide **96** ; celui-ci peut être deshydraté par l'oxychlorure de phosphore en nitrile **97** que l'hydrogène sulfuré transforme en thioamide **98**.

De même l'aldéhyde-cétone-amide **76** conduit par cyclisation avec l'hydrazine au N,N-diéthylamide de l'acide carboxy-4 thiéno-[2,3-d] pyridazine **99**. Tableau 16.

Comme dans le cas de la pyridazine et de la pthalazine le caractère électronégatif des deux atomes d'azote adjacents des thiénopyridazines **2** et **3** entraîne sur les sommets 1 et 4 une forte désactivation qui se transmet au cycle thiophénique.

Il s'ensuit sur le plan chimique, un échec des quelques attaques électrophiles qui ont été essayées : les réactions de bromation ou de nitration, la réaction de Friedel et Crafts n'ont fourni aucun produit de substitution. D'autre part l'action du n-butyllithium sur la thiéno [2,3-d] pyridazine en solution éthérée entre — 60° et la température de reflux de l'éther éthylique, ne fournit pas, après carbonatation, de dérivé carboxylique.

TABLEAU N° 16

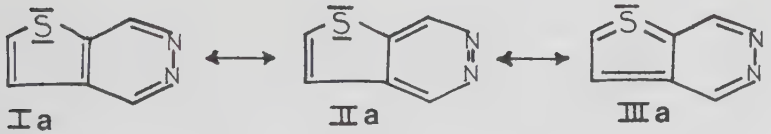

CON(C2H5)2
CO
S
CHO
73
+
H2N
H2N
CH3OH
reflux
93
reflux
HCl
1h
20%
COOH
86
COOCH3
94
CH2N2
Ether
NH2-NH2
CH3OH
NH3
100°
2h
CONH-NH2
95
CONH2
96
POCl3
reflux
1h
CN
97
CSNH2
98
Pyridine, H2S
+(C2H5)3N
76
NH2-NH2
99

2. Etude physique des thiénopyridazines

Les thiénopyridazines, isostères des phtalazines, peuvent être considérées comme des systèmes aromatiques plans ainsi que le montre l'étude de leurs propriétés physiques. L'attraction exercée par les deux atomes d'azote adjacents rend le système déficient en électrons π et diminue sa stabilité par rapport à un cycle aromatique sans hétéroatome comme le naphtalène.

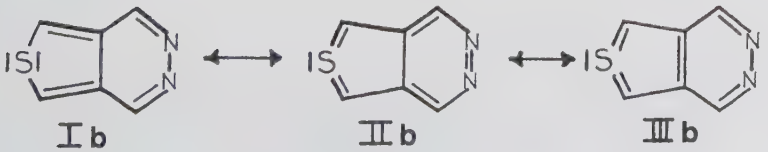
On constate, en effet, que si la thiéno [2,3-d] pyridazine est stable en solution aqueuse et se sublime sans se décomposer, il n'en est pas de même de la thiéno [3,4-d] pyridazine dont la solution aqueuse rougit lentement à la lumière et qui se décompose partiellement au cours de la sublimation sous vide. D'après Albert (73) de telles différences de stabilité entre isomères proviendraient de la distribution électronique ; le composé symétrique, plus polaire, serait plus vulnérable à la scission. La chromatographie sur colonne d'alumine du mélange des deux noyaux isomères a montré que la thiéno [2,3-d] pyridazine est éluée en premier par le benzène tandis que la thiéno [3,4-d] pyridazine plus polaire n'est éluée que par le mélange éther-chloroforme.

Il faut noter d'autre part que la thiéno [2,3-d] pyridazine peut se présenter sous trois formes mésomères non ioniques, Ia, IIa et IIIa, dont une, IIIa avec un décet sur l'atome de soufre, d'un poids probablement très faible (83).



Ia IIa IIIa

La thiéno [3,4-d] pyridazine présente également trois formes mésomères non ioniques, Ib, IIb et IIIb, mais les formes IIb et IIIb ont un poids vraisemblablement très faible.



Ib IIb IIIb

L'énergie de résonance plus importante dans le cas de la thiéno [2,3-d] pyridazine justifie donc également sa plus grande stabilité par rapport à la thiéno [3,4-d] pyridazine.

Nous allons étudier successivement dans ce chapitre : les spectres infrarouges, ultraviolets et de RMN des thiénopyridazines.

A) Spectres infrarouges

Du fait de l'étalement des bandes caractéristiques des liaisons C=C (vers 1 600 cm-1), C=N (entre 1 680 cm-1 et 1 480 cm-1) et N=N (vers 1 630 cm-1 et 1 575 cm-1), de même que l'étalement des bandes de valence C-H (entre 2 950 cm-1 et 3 100 cm-1), il nous a paru difficile d'attribuer aux spectres des noyaux fondamentaux et de leurs dérivés les bandes correspondant aux différentes liaisons. Il semble donc difficile comme dans le cas de la pyridazine (84) d'attribuer la structure à l'état solide des thiénopyridazines à une forme mésomère plutôt qu'à une autre. Tout au plus peut-on noter que :

a) La thiéno [3,4-d] pyridazine possède un spectre nettement moins riche (11 bandes) que celui de la thiéno [2,3-d] pyridazine (17 bandes) Figure IV.

b) Le spectre de la thiéno [3,4-d] pyridazine ne présente pas de bandes d'absorption dans la région des vibrations -N=N- (1 630 cm-1, 1 575 cm-1) ce qui indique soit l'absence, soit le peu de poids de la forme mésomère II b.

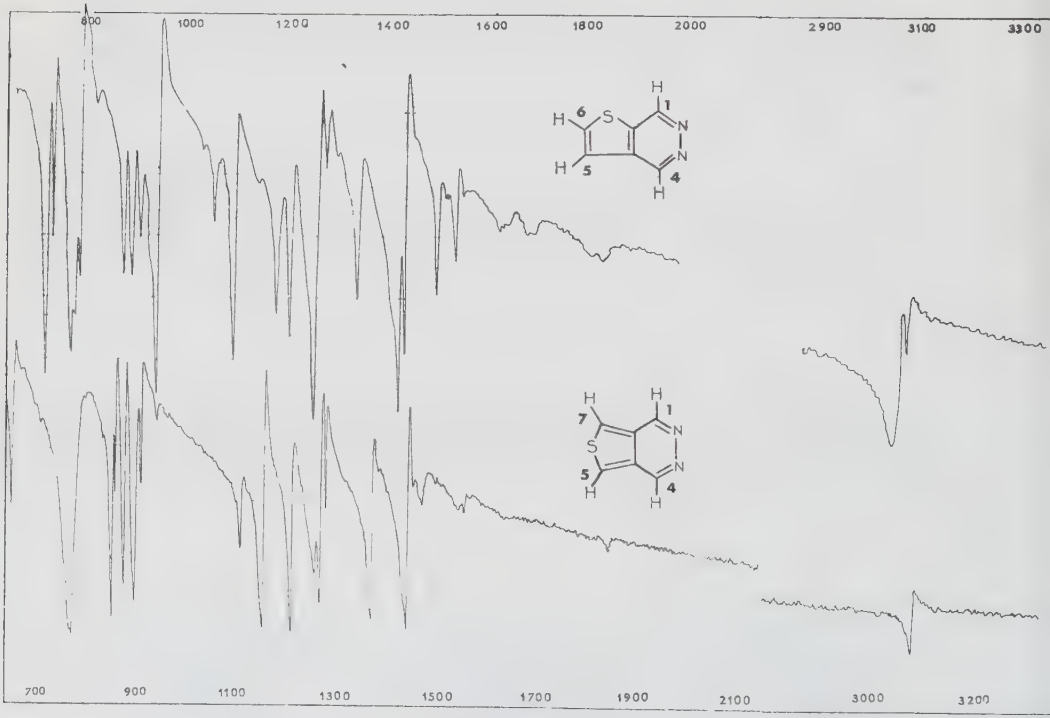


FIGURE IV

Par contre l'étude des spectres infrarouges de la carboxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **86** et de ses dérivés **94**, **95** et **96** à l'état solide (K Br ou nujol) indique pour l'acide **86** l'existence d'une forme ionisée intramoléculaire; en effet d'une part la fréquence d'absorption du groupe CO carboxylique de **86** est anormalement basse pour un acide (CO à 1 650 cm-1) ; elle est plus faible que celle de l'amide **96** (CO à 1 692 cm-1) ou de l'hydrazine 95 (CO à 1 681 cm-1) et proche de celle du N,N-diéthylamide **93** (CO à 1 635 cm-1). D'autre part on relève dans la région de 1 800 à 2 700 cm-1 plusieurs bandes d'absorption (à 2 460, 2 175 et 2 060 cm-1); le chlorhydrate de la thiéno [2,3-d] pyridazine présente des bandes analogues dans cette région (à 2 600, 2 140 et 2 020 cm-1) de même que le chlorhydrate de la méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine (2 670, 1 920 et 1 880 cm-1). Figures V, VI et VII); une étude faite par Witkop (74), (75) sur des hétérocycles azotés (pyridine, quinoléïne, pyrrolidine) a montré que ces absorptions sont dues au cation

$C = N \pm$ caractérisé à la fois par des bandes ammonium (vers 2 500 cm-1) et immonium (vers 2 000 cm-1). Ce type d'ionisation intramoléculaire a été signalé par Luz dans le cas de plusieurs acides hétérocycliques (76).

FIGURE V

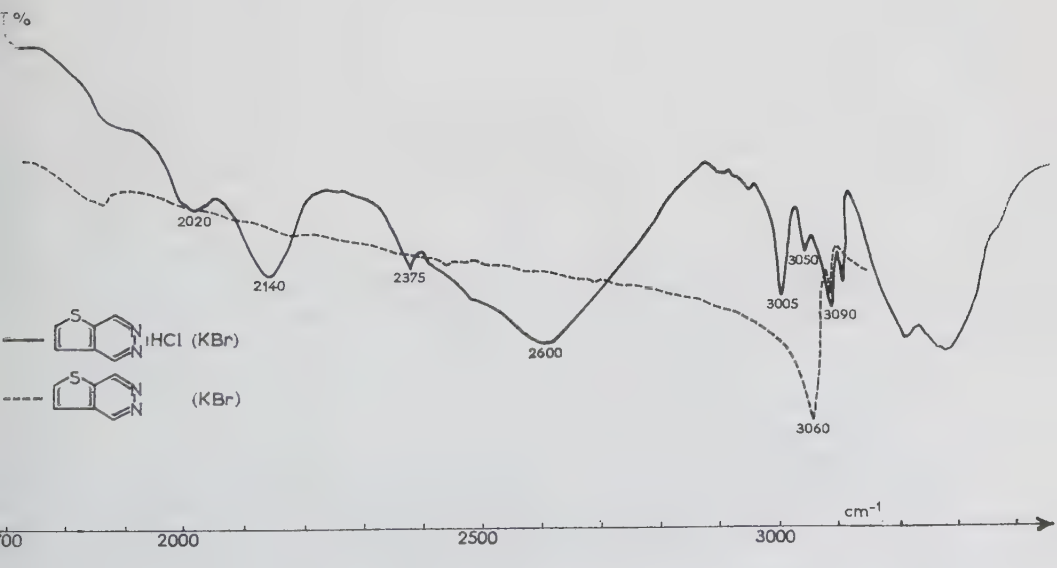
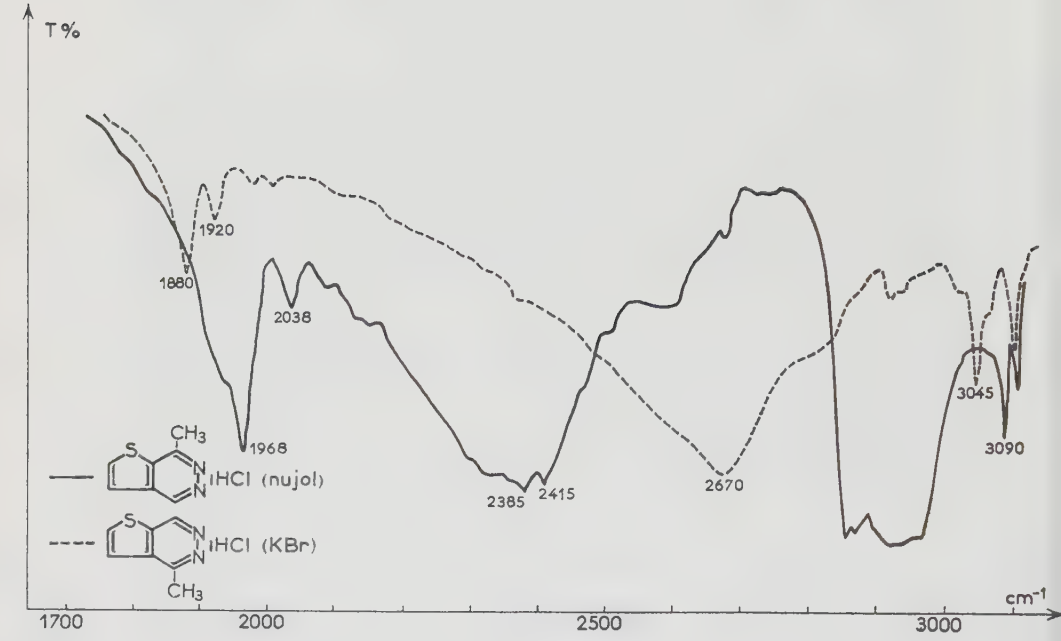


FIGURE VI



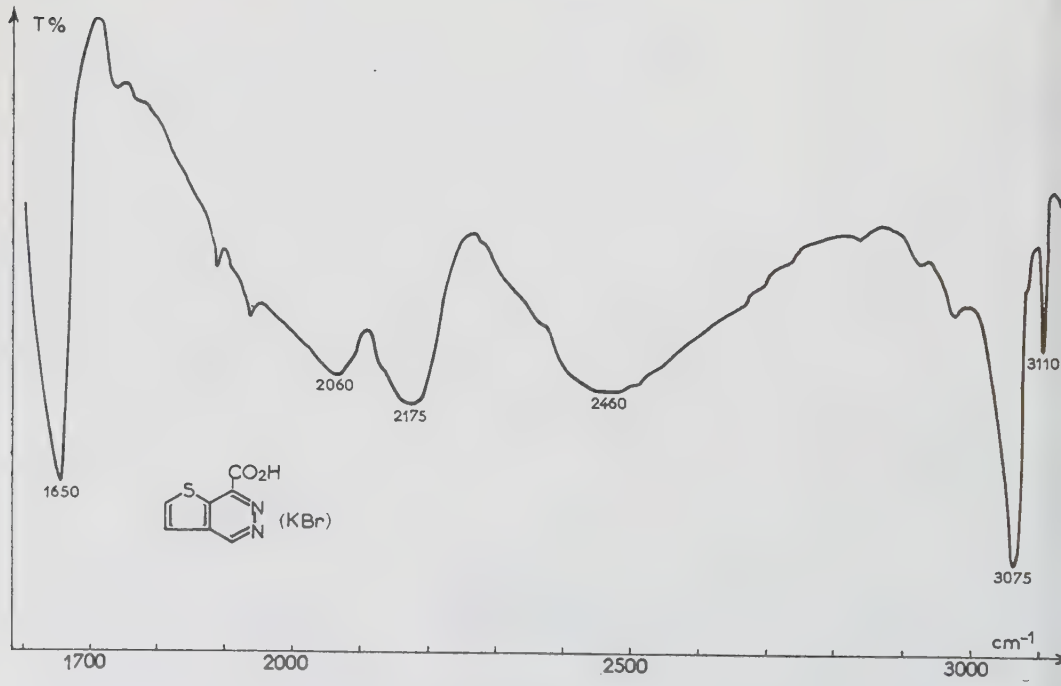


FIGURE VII

B) Spectres ultraviolets

Les spectres UV de la thiéno [2,3-d] pyridazine et de la thiéno [3,4-d] pyridazine montrent une fusion avec déplacement des bandes caractéristiques du thiophène (231 mμ) et de la pyridazine (240 mμ) et 340 mμ). Comme dans la phtalazine, on retrouve les maximums d'absorption dans les trois régions où sont localisées les bandes du naphtalène, (à 220, 275 et 312 mμ). Figures VIII et IX.

Si on compare les spectres des deux hétérocycles fondamentaux, on observe un effet bathochrome des deux principaux maximums d'absorption, ainsi qu'un fort effet hyperchrome du premier maximum quand on passe de la thiéno [2,3-d] pyridazine à la thiéno [3,4-d] pyridazine, la plus grande symétrie de cette dernière molécule étant sans doute la cause de ces deux effets.

En ce qui concerne l'influence du solvant, on note également dans le cas de **2** un effet hypsochrome quand on passe d'un solvant polaire (eau) à un solvant apolaire (cyclohexane) ; ce déplacement est causé par l'excitation partielle due à l'énergie de solvatation.

Dans les spectres de la phtalazine et de plusieurs autres hétérocycles azotés, Badger (77) observe dans la région des grandes longueurs d'onde un léger déplacement vers le visible par passage de l'éthanol au cyclohexane.

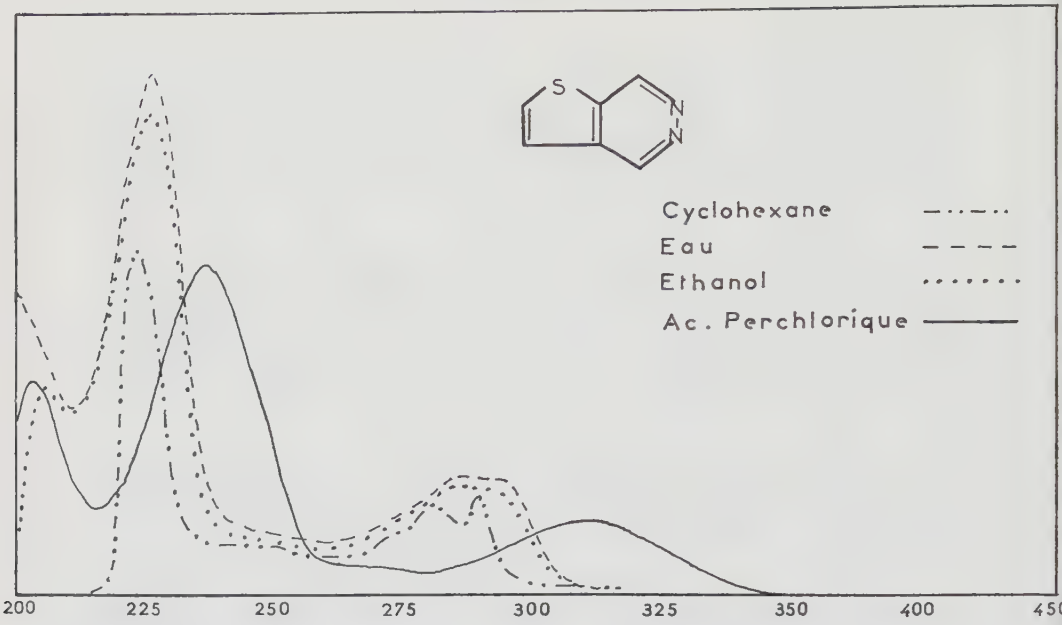
Ce sont les interactions entre solvant et soluté qui produiraient ce déplacement par liaison hydrogène ; le passage de l'état fondamental à l'état excité d'un électron libre de l'azote (transition n — π^*) demandant plus d'énergie dans le cas où existe une association par l'hydrogène (éthanol).

Ainsi Badger, après examen des spectres UV de la phtalazine dans l'éthanol et le cyclohexane peut attribuer les deux premières bandes aux transitions π — π^* correspondant à l'excitation des électrons π du cycle aromatique et la 3^e bande, qui subit un déplacement vers les grandes longueurs d'onde dans le cyclohexane, aux transitions n — π^*.

Dans le cas de la thiéno [2,3-d] pyridazine, l'examen des spectres UV dans l'éthanol et le cyclohexane ne montre pas de déplacements similaires. Il se pourrait donc que les bandes de transitions n — π^* bande à 289 mμ, mais que du fait de leurs faibles intensités elles ne donnent aucun déplacement bathochrome notable. Badger a déjà signalé ce phénomène pour l'o-phénantroline.

Enfin, l'examen de **2** et de **3** dans l'acide perchlorique à 65 % montre un effet bathochrome important du à la protonation de l'azote et dans le cas de la thiéno [2,3-d] pyridazine une fusion des bandes à 285 et 294 mμ et associée à un fort effet hypochrome. Tableau 17.

FIGURE VIII



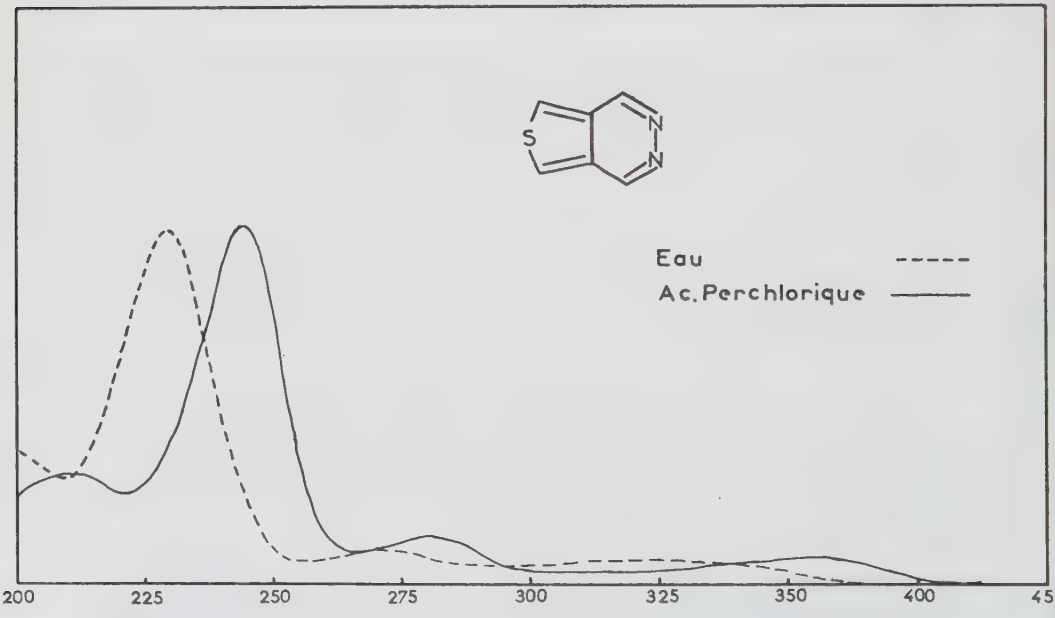


FIGURE IX

TABLEAU N° 17

	BANDE I		BANDE II		BANDE III		Solvant
	λ(mμ)	ε	λ(mμ)	ε	λ(mμ)	ε	
Thiéno [3,4-d] pyridazine	230	34 700	272	3 400	323	2 300	H_2O dist
	244	35 500	281	5 100	356	2 600	Ac. perchlorique 65 %
Thiéno [2,3-d] pyridazine	223	15 850	281	4 170	289	4 470	Cyclohexane
	227	24 000	285	5 490	294	5 370	H_2O dist
	226	24 000	285	5 500	295	5 200	Ethanol à 96°
	237	16 600	308	3 550			Ac. perchlorique 65 %

Spectres ultra-violet de la thiéno [3,4-d] pyridazine et de la thiéno [2,3-d] pyridazine dans différents solvants et dans l'acide perchlorique.

C) Spectres de RMN

1. - *Spectre de la thiéno* [2,3-d] *et de la thiéno* [3,4-d] *pyridazine*

a) L'examen des spectres de RMN de la thiéno [2,3-d] pyridazine et de la thiéno [3,4-d] pyridazine (effectués à 60 mégacycles en solution dans le chloroforme deutérié) montre un déplacement vers les champs faibles des signaux des protons de ces molécules quand on les compare aux signaux des protons thiophéniques (protons α = 7,30 ppm, protons β = 7,10 ppm) et aux signaux des protons correspondants en 3 ou en 6 de la pyridazine qui se trouvent à 9,24 ppm selon Tori (78) et Elvidge (79).

Ce déblindage est dû au caractère électronégatif des deux atomes d'azote adjacents du cycle diazinique, ainsi qu'à l'accolement des deux hétérocycles aromatiques (thiophène et pyridazine).

b) Du fait de la symétrie de la molécule, le spectre de la thiéno [3,4-d] pyridazine présente un pic de deux protons à 8,26 ppm correspondant aux hydrogènes thiophéniques 5 et 7 et un pic de deux protons à 9,44 ppm correspondant aux hydrogènes 1 et 4. L'attribution des pics se fait par comparaison du spectre de l'hétérocycle et de son dérivé dichloré : la dichloro-1,4 thiéno [3,4-d] pyridazine qui ne présente qu'un seul pic à 8,40 ppm correspondant aux protons thiophéniques.

c) La thiéno [2,3-d] pyridazine possède un spectre de RMN qui peut se décomposer en deux systèmes AB : le premier pour les protons 5 et 6 avec un couplage de 5,25 c/s qui est analogue à celui observé pour les protons 2 et 3 dans le thiophène, le second pour les protons 1 et 4 avec un couplage de 1,5 c/s. Il existe de plus un couplage entre les protons 1 et 5 de 0,75 c/s alors qu'on n'observe pas d'interaction entre les protons 4 et 6. Figure X.

Nous avons attribué les pics et les constantes de couplage du spectre de la thiéno [2,3-d] pyridazine après examen des spectres de ses dérivés :

La dichloro-1,4 thiéno- [2,3-d] pyridazine **138** permet de dissocier les deux systèmes AB, seuls demeurent deux doublets à 7,62 et 8,01 ppm correspondant aux deux protons thiophéniques alors que disparaissent les deux signaux des protons diaziniques.

Le remplacement de l'hydrogène en 5 par un atome de brome aboutit au dérivé **89** dont le spectre présente un singulet à 7,85 ppm et deux doublets centrés sur 9,68 et 9,56 ppm. On peut donc d'après les résultats de ce spectre :

1) attribuer le signal à 7,90 ppm du spectre du noyau fondamental au proton 6 ;

2) attribuer aux protons du cycle azoté 1 et 4 le couplage de 1,5 c/s ;

3) attribuer au proton 5 et à un des protons diaziniques le couplage de 0, 75 c/s.

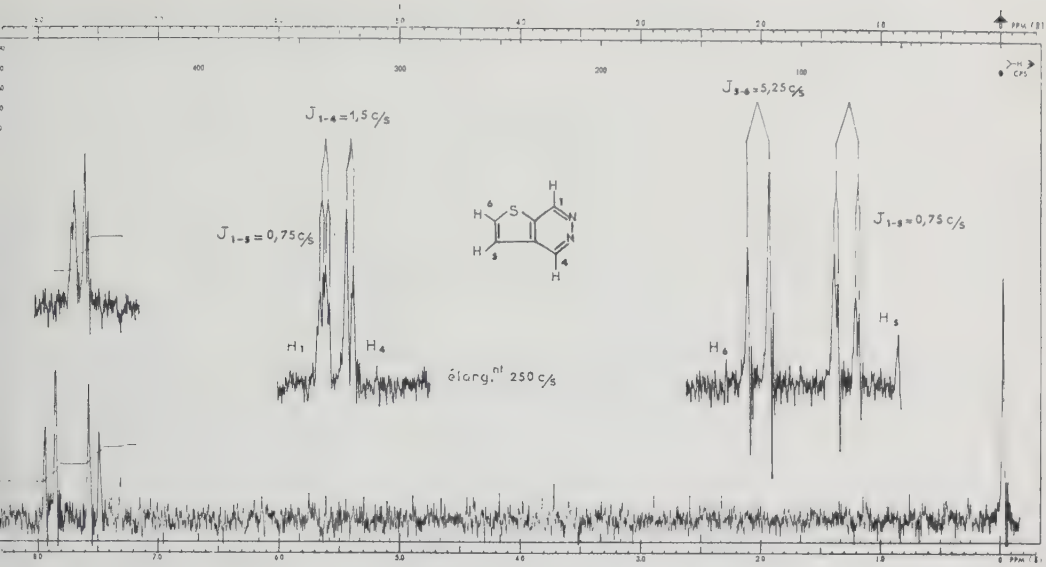


FIGURE X

L'examen du spectre de la chloro-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **134** permet de déterminer le proton du cycle azoté couplé avec le proton 5.

Dans ce spectre le signal du proton en 4 est un singulet et le signal du proton 5 un doublet avec J = 5,25 c/s ; donc le couplage de 0,75 c/s s'effectue bien entre les protons 1 et 5 ; d'ailleurs ce couplage lointain réapparaît dans le spectre de la chloro-4 thiéno [2,3-d] pyridazine. Tableau 18.

d) Un certain nombre de constantes de couplages lointains a été signalé en série hétérocyclique : quinoléine J 4-8 = 1,0 c/s (81), benzofuranne J 1-5 = 0,9 c/s (92), benzothiophène J 1-5 = 0,9 c/s (93), etc. Une étude théorique du couplage à longue distance entre cycles condensés a été entreprise par Elvidge et Foster. Ceux-ci ont montré que les couplages lointains entre protons séparés par cinq liaisons exigeaient un certain nombre de conditions (93).

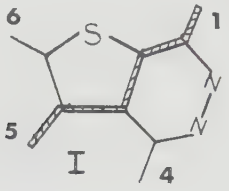
1) Une bonne délocalisation électronique entre les deux cycles, ce qui suppose une forte proportion ou un poids plus important de certaines formes mésomères, impliquant une conjugaison entre les protons concernés. Toutefois cette condition n'est pas suffisante.

2) Il semble en effet que la condition essentielle soit une disposition trans-trans coplanaire des protons couplés (structure I).

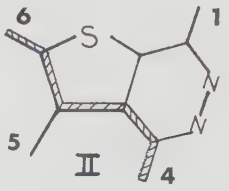
La transmission de l'effet de couplage fait donc intervenir dans ce cas les orbitales π et les orbitales σ.

En bonne concordance avec cette règle, on constate l'absence de couplage entre les protons 1 et 6, 4 et 5, ainsi que 4 et 6 qui sont en position cis-trans (structure II).

Il faut noter que l'existence d'un tel couplage lointain confirme la nature aromatique plane de l'hétérocycle.



I



II

2. - *Effet de solvant dans les thiénopyridazines.*

Nous avons étudié l'effet de trois solvants (diméthylsulfoxide (DMSO) deutérié, acétone et chloroforme deutérié) sur les spectres de quelques thiénopyridazines. On constate alors un fort déplacement chimique vers les champs faibles de l'ensemble des protons quand on passe du chloroforme au DMSO ou à l'acétone. La différence observée entre les déplacements chimiques dans le chloroforme et dans les autres solvants est notée $\Delta\delta$. Tableau 19.

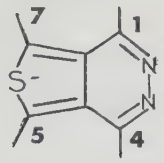
Le déblindage le plus fort (de l'ordre de + 0,30 à + 0,50 ppm) s'effectue sur les protons 5 et 7 dans la thiéno [3,4-d] pyridazine, et sur le proton 6 dans les thiéno[2,3-d] pyridazines. Remarquons qu'il s'agit toujours de protons situés en α du soufre.

Schaefer et Schneider ont étudié la nature de l'effet des solvants en série benzénique et en série hétérocyclique. Il ressort de leurs travaux (80), (81) que l'augmentation de polarité du solvant qui facilite la circulation des électrons π ne peut pas être tenue pour seule responsable du déblindage des protons des molécules aromatiques. L'action la plus importante est due à une interaction directe entre les molécules du solvant et les molécules du soluté.

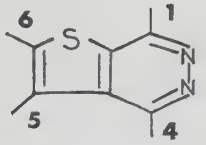
En utilisant l'acétone, Schaefer et Schneider montrent que l'interaction entre solvant et soluté est due à de fortes liaisons hydrogène. En série benzénique, l'interaction est sous la dépendance des effets électroniques des substituants.

Ce sont les hydrogènes liés aux carbones les plus riches en électrons qui sont les plus déblindés (hydrogènes ortho et para pour les substituants donneurs, hydrogènes méta pour les substituants accepteurs).

TABLEAU N° 18



	N°s	H_1	H_4	H_5	H_7	
thiéno [3,4-d] pyridazine	**3**	9,44 (S)	9,44 (S)	8,26 (S)	8,26 (S)	
dichloro-1,4 thiéno [3,4-d] pyridazine	**140**			8,40 (S)	8,40 (S)	



	N°s	H_1	H_4	H_5	H_6	J en c/s
thiéno [2,3-d] pyridazine	**2**	9,72 (Q)	9,61 (D)	7,54 (Q)	7,90 (D)	$J_{5,6}$ = 5,25 $J_{1,4}$ = 1,50 $J_{1,5}$ = 0,75
dichloro-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine	**138**			7,62 (D)	8,01 (D)	$J_{5,6}$ = 5,20
bromo-5 thiéno [2,3-d] pyridazine	**89**	9,68 (D)	9,56 (D)		7,85 (S)	$J_{1,4}$ = 1,50
chloro 4 thiéno [2,3-d] pyridazine	**136**	9,55 (Q)		7,60 (Q)	7,95 (D)	$J_{5,6}$ = 5,25 $J_{1,5}$ = 0,65
chloro 1 thiéno [2,3-d] pyridazine	**134**		9,47 (S)	7,58 (D)	7,97 (D)	$J_{5,6}$ = 5,25

Spectres de RMN de thiéno [3,4-d] pyridazines et de thiéno [2,3-d] pyridazines en solution dans le chloroforme deutérié.
Les déplacements chimiques (δ) sont donné en ppm.
Structure fine des signaux: (S) = singulet, (D) = doublet, (Q) = quadruplet.

Par contre, en série hétérocyclique, les résultats sont très différents. Dans le thiophène et le furanne ce sont les protons en α de l'hétéroatome qui subissent le déblindage le plus important par effet de solvant. Dans le thiazole, c'est le proton en 5, le plus éloigné de l'azote, qui est le plus affecté, puis le proton en 2. Enfin dans la série de la quinoléïne, ce sont les protons les plus éloignés de l'azote qui sont les plus déblindés (81).

Ces différentes constatations ont amené Schaefer et Schneider à l'hypothèse selon laquelle les solvants comme l'acétone engageaient des liaisons hydrogène avec les protons d'une molécule de soluté. Selon eux, l'association réalisée serait telle que la molécule de solvant soit éloignée de l'atome d'azote.

Dans le cas de la thiéno [2,3-d] pyridazine et des thiéno [2,3-d] pyridazines substituées, on constate un déblindage du proton 6 en α du soufre mais également un déblindage des protons 1 ou 4 situés en α d'un atome d'azote. Le déblindage légèrement plus important du proton en 6 dans le DMSO par rapport à l'acétone est dû sans doute au pouvoir donneur plus fort du DMSO.

Il semble donc que ce soit le soufre de l'hétérocycle qui joue le rôle primordial dans ce phénomène d'association avec le DMSO.

Les trop faibles solubilités des thiénopyridazines dans le benzène et l'hexane ne nous ont pas permis d'étudier leurs spectres dans ces solvants. Nous aurions pu ainsi, d'une part étudier l'effet de blindage du benzène et d'autre part examiner les spectres des dérivés dans l'hexane ce qui aurait éliminé les faibles liaisons hydrogènes qui peuvent se former en solution chloroformique.

3. Spectres des thiénopyridazines substituées.

L'étude des spectres de RMN d'une série de thiénopyridazines a été faite dans le but de vérifier s'il existe une corrélation entre les déplacement chimiques δ des protons hétérocycliques et la nature des substituants introduits. Pour des raisons de solubilité, nous avons effectué les mesures dans le chloroforme deutérié ou dans le DMSO deutérié. La concentration choisie est de 20 mg pour 0,5 ml de solvant. Nous n'avons pas effectué d'extrapolation à dilution infinie.

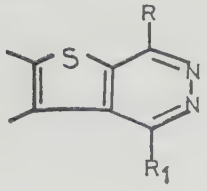
1). a) Le tableau 20 donne les δ relatifs aux trois protons en 4, 5 et 6 de la thiéno [2,3-d] pyridazine substituée en 1, en solution dans le DMSO deutérié, ainsi que les écarts $\Delta\delta$ des déplacements chimiques de ces protons par rapport à ceux des protons correspondants de la thiénopyridazine non substituée prise comme référence.

On constate que les radicaux R se classent bien en deux groupes ; les donneurs et les accepteurs d'électrons, dont l'influence joue en sens inverse sur les déplacements relatifs aux trois protons 4,5 et 6.

Les groupements accepteurs (dérivés 6 à 10) provoquent des déplacements des pics des protons 4, 5 et 6 vers les champs faibles, mais on constate que ce sont les protons en 4 et 6 qui sont le plus déplacés.

Les groupements donneurs (dérivés 1 à 5) déplacent les protons 4, 5 et 6 vers les champs forts, et dans ce cas c'est le proton du cycle diazinique qui est le plus influencé.

TABLEAU N° 19



N°s	R	R 1	Soiv.	H_1	Δδ	H_4	Δδ	H_5	Δδ	H_6	Δδ
2	H	H	C	9,72	+0,14	9,61	+0,08	7,54	+0,03	7,90	+0,31
2	H	H	A	9,86		9,69		7,57		8,21	
2	H	H	C	9,72	+0,18	9,61	+0,06	7,54	+0,16	7,90	+0,38
2	H	H	D	9,90		9,67		7,70		8,28	
145	— OCH_3	H	C			9,25	+0,08	7,49	+0,20	7,81	+0,41
145	— OCH_3	H	D			9,33		7,69		8,22	
133	H	— OCH_3	C	9,36	+0,15			7,60	−0,01	7,80	+0,39
133	H	— OCH_3	D	9,51				7,59		8,21	
175 a	— SCH_3	H	C			9,33	+0,21	7,47	+0,30	7,78	+0,42
175 a	— SCH_3	H	D			9,54		7,77		8,30	
99	H	$CON(C_2H_5)_2$	C	9,65	+0,28			7,59	−0,09	7,87	+0,49
99	H	$CON(C_2H_5)_2$	D	9,93				7,50		8,36	
93	$CON(C_2H_5)_2$	H	C			9,58	+0,22	7,53	+0,27	8,42	+0,46
93	$CON(C_2H_5)_2$	H	D			9,80		7,80		7,96	

Effets de solvants sur les déplacements chimiques (ppm) des protons de thiéno [2,3-d] pyridazines. Différences Δ δ (ppm) entre les déplacements chimiques observés dans chaque solvant. C = chloroforme deutérié, A = acétone deutériée, D = diméthylsulfoxyde deutérié.

b) On retrouve des résultats similaires dans le tableau 21 où les mesures sont effectuées en solution dans le chloroforme deutérié, avec des substituants identiques ou différents de ceux étudiés dans le DMSO.

Il faut noter que dans les dérivés halogénés de la thiéno [2,3-d] pyridazine, les effets — I ou + M observés sont très faibles. D'autre part, dans ces composés, selon que l'halogène est situé sur le cycle diazinique ou sur le thiophène, il y a dissociation entre les effets observés sur les protons de l'un et l'autre cycle.

2) Le tableau 22 donne les δ des protons 1,5 et 6 de la thiéno [2,3-d] pyridazine substituée en 4 en solution dans le chloroforme deutérié ainsi que les écarts $\Delta\delta$ des déplacements chimiques par rapport à l'hétérocycle fondamental.

Les résultats sont analogues à ceux obtenus dans les tableaux 20 et 21 ; toutefois on constate souvent une dissociation de l'effet des substituants sur les protons 1 et 6 d'une part et 5 d'autre part. Alors qu'on observe la plupart du temps un blindage des protons 1 et 6, on observe un faible effet inverse sur le proton 5 et ce pour des substituants donneurs.

Cette inversion est sans doute causée par l'anisotropie du substituant en 4, étant donné sa proximité spatiale avec le proton 5.

Il faut noter que, dans cette série, tous les spectres examinés présentent le couplage entre les protons 1 et 5 et que la valeur de ce couplage est relativement stable.

3) Si on examine les variations des δ du proton 4 dans les thiéno [2,3-d] pyridazines substituées en 1 et du proton 1 dans les thiéno [2,3-d] pyridazines substituées en 4, on peut effectuer un classement des substituants.

Substituants Donneurs :

$$NH_2 > OCH_2CO_2H > OCH_2CH_2CH_3 > \begin{matrix} OCH(CH_3)_2 \\ O(CH_2)_3CH_3 \\ OC_2H_5 \\ OCH_3 \end{matrix} > OC_6H_5$$

$$SCH_3 > SCH_2CO_2CH_3 > CH_3 > C_2H_5$$

Substituants Accepteurs :

$$CO_2CH_3 > CONH_2 > CONH{-}NH_2 > CSNH_2 > CON(C_2H_5)_2$$

Des études du même type effectuées par Pascal en série furannique (82) et Gronowitz en série thiophénique (47) ont montré que si l'on exclut les effets d'anisotropie, les substituants donneurs déplacent l'ensemble des protons vers les champs forts tandis que les substituants accepteurs ont un effet inverse.

Dans les thiénopyridazines, les résultats concordent en général avec ceux observés dans le furanne et le thiophène, mais de façon moins constante.

D'autre part, les effets observés sur les protons du cycle azoté sont beaucoup plus forts que les effets observés sur les protons thiophéniques, sans doute à cause de la localisation électronique plus forte sur le cycle diazinique due aux deux atomes d'azote adjacents.

4) Les spectres des dérivés **93** et **99** montrent une inhibition de rotation autour de la liaison C-N du groupement amide se traduisant par deux triplets pour les méthyles et deux quadruplets partiellement recouverts pour les méthylènes. Figure XI.

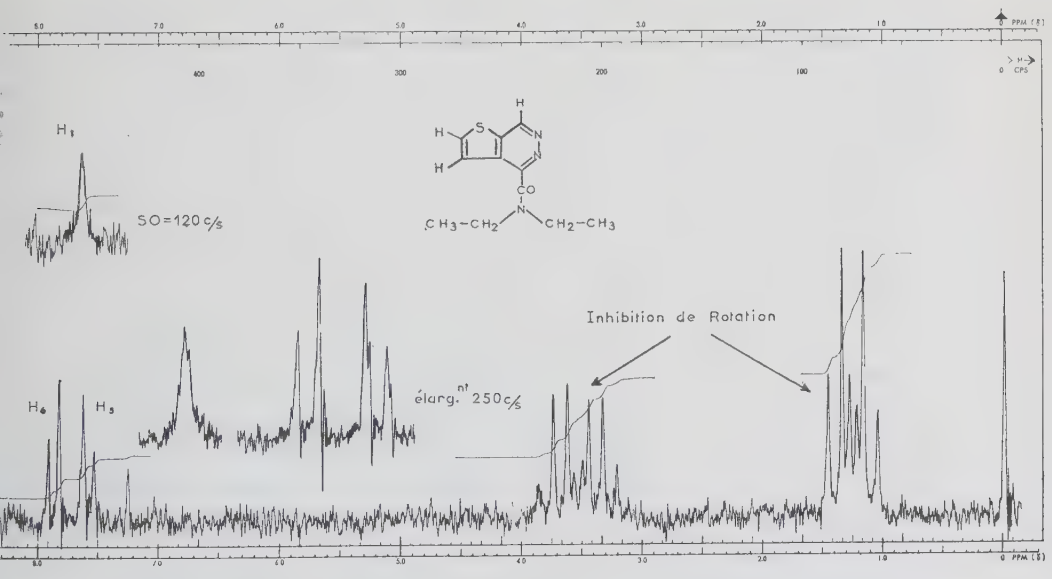
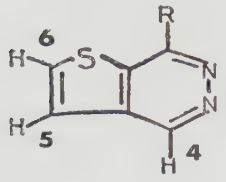


FIGURE XI

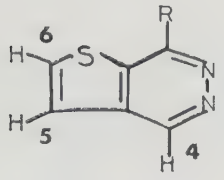
TABLEAU N° 20



N°s	R	H_4		H_5		H_6	
		δ	Δ δ	δ	Δ δ	δ	Δ δ
1	NH_2	8,97	—0,70	7,55	—0,15	8,06	—0,22
2	OCH_2—COOH	9,11	—0,56	7,69	—0,01	8,19	—0,09
3	O—CH_3	9,33	—0,34	7,69	—0,01	8,22	—0,06
4	O—C_6H_5	9,43	—0,24	7,75	+0,05	8,31	+0,03
5	S—CH_3	9,54	—0,13	7,77	+0,07	8,30	+0,02
	H	9,67		7,70		8,28	
6	$CON(C_2H_5)_2$	9,80	+0,13	7,80	+0,10	8,42	+0,14
7	$CSNH_2$	9,83	+0,16	7,83	+0,13	8,45	+0,17
8	CONH—NH_2	9,84	+0,17	7,81	+0,11	8,45	+0,17
9	—$CONH_2$	9,85	+0,18	7,81	+0,11	8,43	+0,15
10	—CO_2CH_3	9,94	+0,27	7,88	+0,18	8,49	+0,21

Déplacements chimiques et différences Δ δ (ppm) entre les déplacements chimiques des protons de la thiéno [2,3-d] pyridazine et des protons de thiéno [2,3-d] pyridazines substituées en 1. (Chloroforme deutérié).

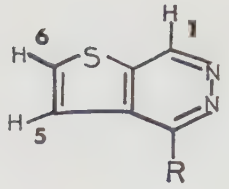
TABLEAU N° 21



N°s	R	H 4		H 5		H 6	
		δ	Δδ	δ	Δδ	δ	Δδ
1	$O\text{-}C_2H_5$	9,24	—0,37	7,48	—0,06	7,80	—0,10
2	$O\text{-}CH_3$	9,25	—0,36	7,49	—0,05	7,81	—0,09
3	SCH_3	9 33	—0,28	7,47	—0,07	7,78	—0,12
4	$SCH_2CO_2CH_3$	9,41	—0 20	7,54	0,00	7,86	—0,04
5	CH_3	9,46	—0,15	7,37	—0,17	7,84	—0,06
6	Cl	9,47	—0,14	7,58	+0,04	7,97	+0,07
7	I	9,51	—0,10	7,72	+0,18	7,92	+0,02
8	H	9,61		7,54		7,90	

Déplacements chimiques et différences Δ δ (ppm) entre les déplacements chimiques des protons de la thiéno [2,3-d] pyridazine et des protons de thiéno [2,3-d] pyridazines substituées en 1. (DMSO deutérié).

TABLEAU N° 22



N°s	R	H_1		H_5		H_6	
		δ	Δδ	δ	Δδ	δ	Δδ
1	O—$CH_2CH_2CH_3$	9,31	—0,41	7,60	+0,06	7,79	—0,11
2	O—CH (CH_3) $_2$	9,33	—0,39	7,58	—0,04	7,76	—0,14
3	O—$(CH_2)_8CH_3$	9,35	—0,37	7,60	+0,06	7,80	—0,10
4	O—C_2H_5	9,35	—0,37	7,68	+0,14	7,80	—0,10
5	O—CH_3	9,36	—0,35	7,60	+0,06	7,80	—0,13
6	O—C_6H_5	9,46	—0,26	7,74	+0,20	7,92	+0,02
7	CH_3	9,46	—0,26	7,52	—0,02	7,85	—0,05
8	C_2H_5	9,58	—0,14	7,53	—0,01	7,83	—0,07
9	Cl	9,55	—0,16	7,60	+0,04	7,95	+0,05
10	H	9,72		7,54		7,90	

Déplacements chimiques et différences Δ δ (ppm) entre les déplacements chimiques des protons de la thiéno [2,3-d] pyridazine et des protons de thiéno [2,3-d] pyridazines substituées en 4. (chloroforme deutérié).

D) Lieu de protonation et de N-méthylation de thiénopyridazines

Nous avons vu précédemment que la thiéno [2,3-d] pyridazine **2** et les méthyl-1 et -4 thiéno [2,3-d] pyridazines **90** et **91** donnaient des monochlorhydrates et des monoiodométhylates. La quaternarisation de ces composés peut se faire sur les azotes 2 ou 3.

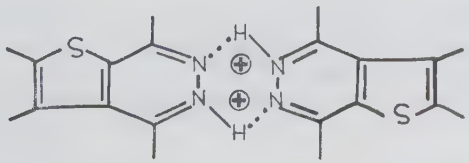
L'une des méthodes les plus commodes pour étudier le lieu de protonation et de quaternarisation de ces dérivés est l'examen des spectres de RMN de leurs sels : chlorhydrates et iodométhylates.

L'étude porte essentiellement sur les déplacements chimiques des protons ou des groupes méthyles fixés en 1 ou en 4 et qui peuvent être adjacents ou non à l'azote chargé positivement. La présence d'un azote quaternaire adjacent amène un déblindage beaucoup plus important du proton ou du radical concerné (86), déblindage qui est augmenté dans le cas des iodométhylates de composés méthylés lorsque les groupes N-méthyl et C-méthyl sont contigus (87).

A) Thiéno [2,3-d] pyridazine.

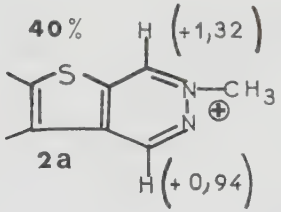
a) L'examen du spectre du chlorhydrate de la thiéno [2,3-d] pyridazine montre une seule série de signaux correspondants à un seul monochlorhydrate. L'étude des déplacements chimiques relatifs $\Delta\delta$ des signaux des protons de la base et de son sel fait apparaître un déblindage identique des hydrogènes 1 et 4 d'une part et 5 et 6 d'autre part, laissant penser à une distribution symétrique de la charge positive entre les deux azotes. Il est possible qu'un tel phénomène soit en rapport avec l'existence d'une forme particulière dimère stabilisée par résonance déjà signalée par Albert (88) dans le cas de la pyridazine et de la phtalazine. On observe en effet dans le spectre IR du chlorhydrate de **2** de larges bandes à 3 220 et 3 300 cm^{-1} qui n'apparaissent pas dans les spectres IR des chlorhydrates des méthyl-1 et 4 thiéno [2,3-d] pyridazines. Ces bandes d'absorption pourraient être dues à des liaisons NH intermoléculaires en rapport avec une forme dimère. (Figure IV).

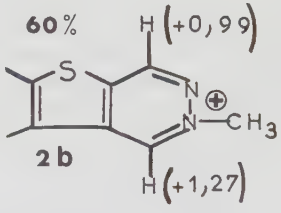
Dans ce cas, les charges positives, du fait de la résonance, ne sont pas fixées sur un azote déterminé. Nous nous proposons de vérifier ultérieurement en RMN si, dans le cas de la phtalazine, les résultats sont analogues.



Toutefois, on ne peut exclure complètement un mécanisme d'échange qui rendrait parfaitement compte également de la symétrie du déblindage. Un tel mécanisme a été invoqué récemment pour interpréter la protonation de la quinoxaline (94). Il faut noter cependant que le déblindage de + 0,85 ppm des protons 1 et 4 du chlorhydrate de **2** est largement inférieur à celui observé pour les protons similaires dans les chlorhydrates des méthyl -1 et -4 thiéno [2,3-d] pyridazine. Cette constatation est plutôt en faveur d'une forme dimère avec dispersion de la charge.

b) Le spectre de l'iodométhylate de **2** montre deux séries de signaux correspondant à un mélange d'environ 40 % de forme **2 a** et 60 % de forme **2 b** (pourcentages déterminés sur la courbe d'intégration). En effet l'étude des $\Delta\delta$ indique pour les signaux des protons diaziniques un déblindage de + 1,32 ppm en 1 et + 0,94 ppm en 4 correspondant à la forme **2 a** (40 %) et de + 0,99 ppm en 1 et 1,27 ppm en 4 correspondant à la forme **2 b** (60 %). Tableau 23.

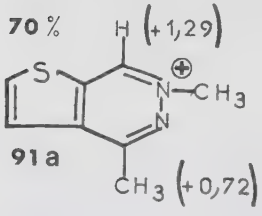


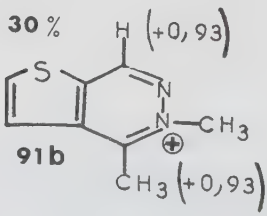


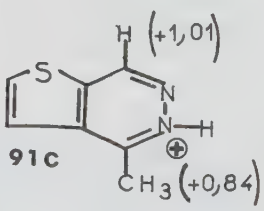
B) Méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine.

a) La N-méthylation de la méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine donne un mélange d'environ 30 % d'un isomère et 70 % de l'autre. L'attribution des pics correspondant aux formes **91 a** et **91 b** se fait comme précédemment par examen des δ. Les pourcentages correspondants à chaque forme sont déterminés sur la courbe d'intégration des pics méthyles. Figure XII.

On constate pour la forme **91 a** un déblindage de + 1,29 ppm de proton 1 et de + 0,72 ppm du méthyle 4 et pour la forme **91 b** un déblindage de + 0,93 ppm seulement du proton 1, mais de + 0,93 ppm du méthyle 4.







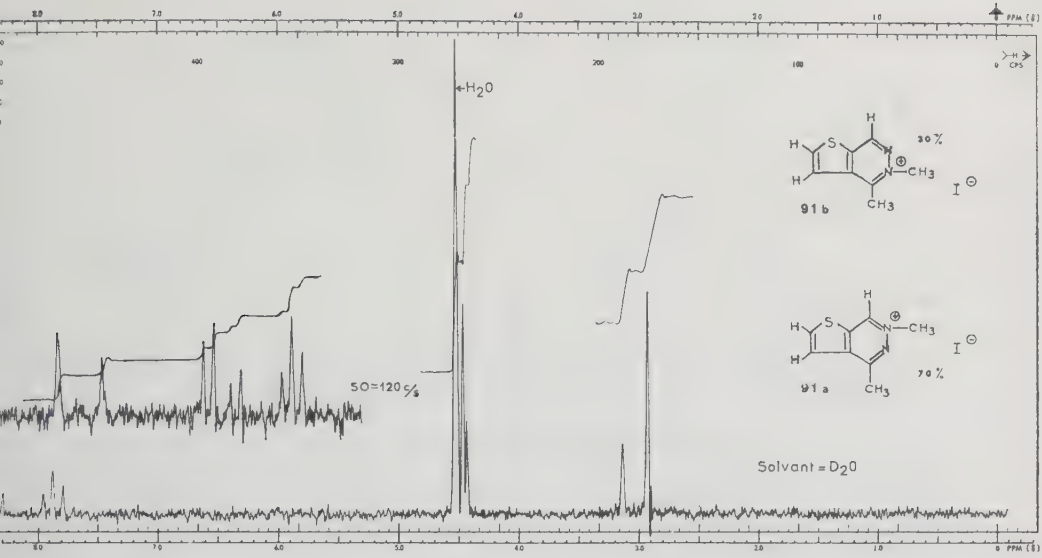


FIGURE XII

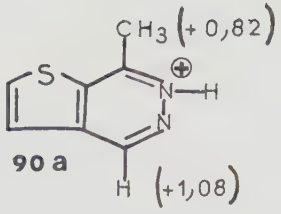
b) La protonation de **91** ne donne qu'un seul monochlorhydrate. L'examen des $\Delta\delta$ du proton 1 et du méthyle 4 déblindés respectivement de + 1,01 ppm et + 0,84 ppm suggère pour ce sel la structure **91 c**.

Notons que le déblindage légèrement supérieur (+ 0,93 ppm) du méthyle de l'iodométhylate **91 b** par rapport à celui du chlorhydrate **91 c** (+ 0,84 ppm) provient de la contiguïté des deux groupes méthyles (87).

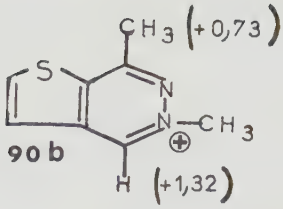
C) Méthyl-1 thiéno [2,3-d] pyridazine.

a) La protonation de la méthyl-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **90** fournit un seul monochlorhydrate. Des constatations similaires à celles effec- précédemment permettant d'attribuer à ce sel la structure **90 a**. On observe en effet des déblindages de + 1,08 ppm du proton 4 et de + 0,82 du méthyle 1, tout à fait semblables à ceux observés pour le proton 1 (+1,01 ppm) et le méthyle 4 (+ 0,84 ppm) de **91 c**.

b) La N-méthylation fournit un seul monoidométhylate auquel on peut attribuer la structure **90 b**. En effet on constate des déblindages de + 1,32 ppm du proton 4 et de + 0,73 ppm du méthyle 1 très proches de ceux observés pour le proton 1 (+ 1,29 ppm) et le méthyle 4 (+ 0,72 ppm) de **91 a**.



90 a



90 b

En conclusion, cette étude du lieu de protonation et de quaternarisation des dérivés **2**, **90** et **91** indique que :

1) Les substituants méthyles introduits sur le cycle diazinique ont un effet inducteur orientant la protonation sur l'azote adjacent.

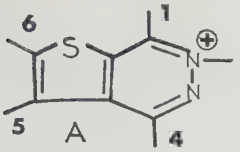
2) La N-méthylation des dérivés méthylés **90** et **91** s'effectue au contraire en majorité sur l'azote le plus éloigné du substituant. Ce phénomène constaté également dans les méthylpyridazines a été attribué par Bale à l'encombrement stérique ce dernier étant considéré comme supérieur à l'effet inducteur (86).

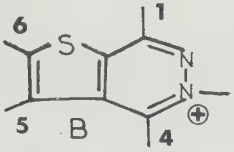
3) La présence dans le mélange des deux iodométhylates de la thiéno [2,3-d] pyridazine d'un léger excès de la forme **2 b** laisse à penser que l'azote en 3 est légèrement plus basique que l'azote en 2. L'existence d'un iodométhylate de la méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine de la forme **91 b** constitue une preuve supplémentaire.

4) Le déblindage des protons et des groupes méthyles en 1 et 4 dans les chlorhydrates **90 a** et **91 c** est légèrement moins important que dans les iodométhylates **91 a**, **91 b** et **90 b**.

***

TABLEAU N° 23





N°s	Dérivés	Forme	H_1		H_4		H_5		H_6		CH_3	
			δ	Δδ	δ	Δδ	δ	Δδ	δ	Δδ	δ	Δδ
2	Thieno [2,3-d] pyridazine	—	8,91	—	8,79	—	7,06	—	7,67	—	—	—
	Thieno [2,3-d] pyridazine, Hcl	—	9,76	+0,85	9,64	+0,85	7,85	+0,79	8,45	+0,78	—	—
2 a	Thieno [2,3-d] pyridazine, ICH_3	A	10,23	+1,32	9,73	+0,94	8,02	+0,96	8,82	+1,15	—	—
2 b	Thieno [2,3-d] pyridazine, ICH_3	B	9,90	+0,99	10,06	+1,27	8,06	+1,00	8,61	+0,94	—	—
1	Méthyl 4 thieno [2,3-d] pyridazine	—	8,54	—	—	—	6,81	—	7,51	—	2,21	—
1 c	Méthyl 4 thieno [2,3-d] pyridazine, Hcl	B	9,55	+1,01	—	—	7,89	+1,08	8,40	+0,89	3,05	+0,84
1 a	Méthyl 4 thieno [2,3-d] pyridazine, ICH_3	A	9,83	+1,29	—	—	7,84	+1,03	8,57	+1,06	2,93	+0,72
1 b	Méthyl 4 thieno [2,3-d] pyridazine, ICH_3	B	9,47	+0,93	—	—	7,92	+1,11	8,35	+0,84	3,14	+0,93
0	Méthyl 1 thieno [2,3-d] pyridazine	—	—	—	8,40	—	6,87	—	7,68	—	2,21	
0 a	Méthyl 1 thieno [2,3-d] pyridazine, Hcl	A	—	—	9,48	+1,08	7,84	+0,97	8,47	+0,79	3,03	+0,82
0 b	Méthyl 1 thieno [2,3-d] pyridazine, ICH_3	B	—	—	9,72	+1,32	7,86	+0,99	8,37	+0,69	2,94	+0,73

Déplacements chimiques δ (ppm) des protons de thiéno [2,3-d] pyridazines et de leurs sels (chlorhydrates et iodométhylates) en solution dans l'eau lourde (TMS utilisé en référence externe). Différence Δ δ (ppm) entre les déplacements chimiques des protons des bases et des protons de leurs sels.

TROISIEME PARTIE

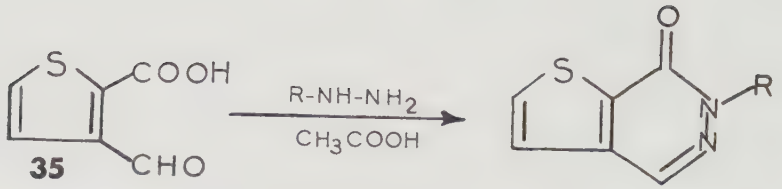
OXODIHYDROTHIENOPYRIDAZINES et HALOGENOTHIENOPYRIDAZINES

Les thiénopyridazines **2** et **3** ne se prêtant pas à des substitutions directes, nous avons synthétisé des oxodihydrothiénopyridazines dans le but de les transformer en thiénopyridazines halogénées et d'introduire des substituants sur les carbones du cycle pyridazinique à l'aide de réactifs nucléophiles. D'autre part, opposés à des réactifs électrophiles les oxodihydrothiénopyridazines autorisent le plus souvent l'obtention de dérivés N-substitués et exceptionnellement de dérivés O-substitués.

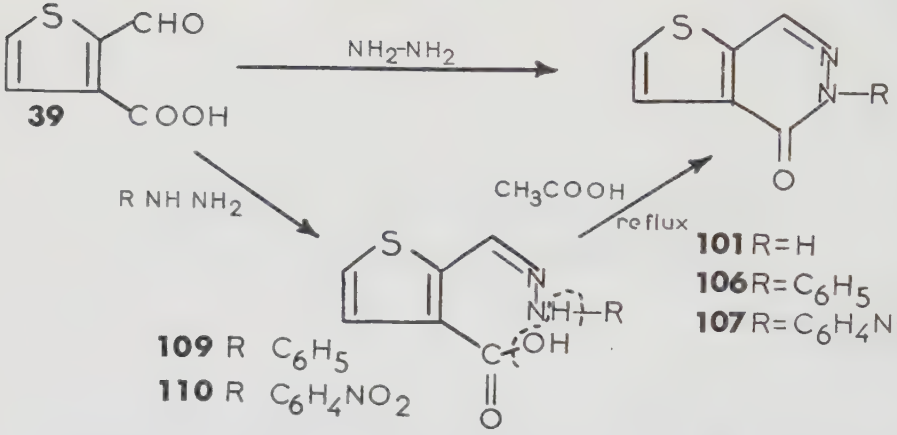
A) Synthèse des oxodihydrothiénopyridazines

La synthèse des oxodihydrothiénopyridazines est faite en opposant l'hydrazine à des acides α ou β thénoïques portant en ortho des groupements aldéhydes ou cétones (tableau 24) ; les réactions de cyclisation sont faites par chauffage au reflux dans le méthanol. On obtient ainsi l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine **100** à partir du carboxy-2 formyl-3 thiophène **35**, l'oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **101** à partir du formyl-2 carboxy-3 thiophène **39**, l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazine **102** à partir du formyl-3 carboxy- 4 thiophène **46** et l'oxo-1 dihydro-1,2 méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **103** à partir du carboxy-2 acétyl-3 thiophène **67**. Les cyclisations sont également réalisables avec des hydrazines monosubstituées par des radicaux aliphatiques ou aromatiques : β-hydroxyéthylhydrazine, phénylhydrazine et p-nitrophénylhydrazine.

TABLEAU N° 24

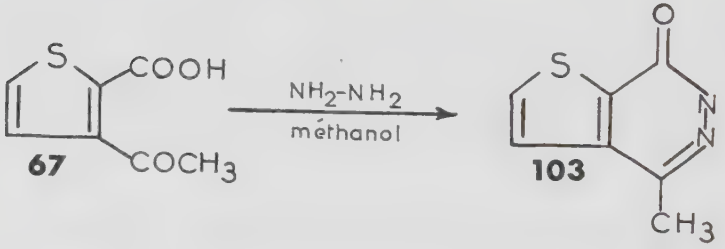


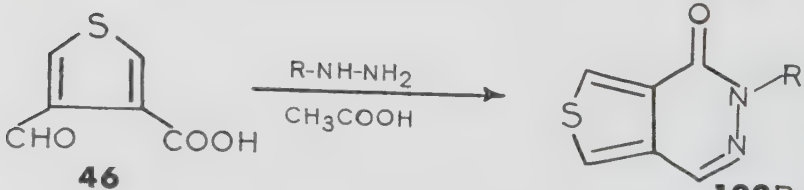
100 R = H **104** R=C_6H_5
105 R=CH_2CH_2OH



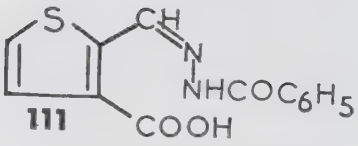
101 R=H
106 R=C_6H_5
107 R=$C_6H_4NO_2$

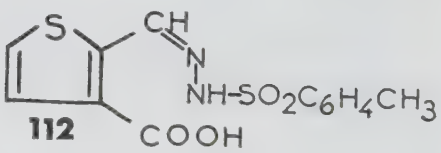
109 R C_6H_5
110 R $C_6H_4NO_2$





102R=H
108R=C_6H_5





Elles conduisent à des oxodihydrothiénopyridazines N-substituées : oxo-1 dihydro-1,2 phényl-2 thiéno [2,3-d] pyridazine **104**, oxo-1 dihydro-1,2 β-hydroxyéthyl-2 thiéno [2,3-d] pyridazine **105**, oxo-4 dihydro-3,4 phényl ou p-nitrophényl-3 thiéno [2,3-d] pyridazines **106** et **107**, oxo-1 dihydro-1,2 phényl-2 thiéno [3,4-d] pyridazine **108**. Ces cyclisations se font par l'intermédiaire d'hydrazones ouvertes que l'on isole parfois : phénylhydrazone **109** et p-nitrophénylhydrazone **110** du formyl-2 carboxy-3 thiophène ; ces dernières sont cyclodeshydratées par reflux dans l'acide acétique et conduisent aux dérivés **106** et **107**. Par contre les cyclisations d'hydrazones N-acylées ont échoué ; la N-benzoyl et la N-tosyl hydrazones du formyl-2 carboxy-3 thiophène **111** et **112** ne sont pas transformées en oxodihydro N-acyl thiénopyridazines même après chauffage au reflux prolongé dans l'acide acétique. Au cours de cette réaction le dérivé **111** est débenzoylé et donne l'oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **101**.

B) Propriétés physiques des oxodihydrothiénopyridazines

Les oxodihydrothiénopyridazines **100**, **101** et **102** présentent la tautomérie lactame-lactime et existent sous deux formes, par exemple : forme oxo **100 b** et forme hydroxy **100 a**.

Nous avons étudié cette tautomérie dans l'infrarouge, dans l'ultraviolet et en RMN.

1) *Etude des spectres infrarouges.*

Les spectres infrarouges des oxodihydrothiénopyridazines, faits à l'état solide, dans le bromure de potassium ou en suspension dans le nujol montrent de fortes bandes carbonyles vers 1 660 cm^{-1} ainsi que des bandes NH vers 3 150 cm^{-1}. La forte bande d'absorption entre 1 640 cm^{-1} et 1 670 cm^{-1} se retrouve dans toutes les oxodihydrothiénopyridazines substituées (partie expérimentale) et en particulier dans les dérivés N-méthyl substitués, alors qu'on n'observe aucune bande similaire dans les méthoxythiénopyridazines isomères. Comparées aux dérivés N-méthylés correspondants, les oxodihydrothiénopyridazines **100** et **101** présentent des points de fusion beaucoup plus élevés et des solubilités dans les solvants usuels plus faibles, à cause de l'existence de liaisons hydrogènes intermoléculaires confirmées par la position des bandes NH vers 3 150 cm^{-1}. Il semble donc qu'à l'état solide les formes lactames soient prépondérantes ; la grande stabilité de ces structures, renforcées par les liaisons hydrogènes, explique sans doute que l'équilibre soit déplacé en leur faveur. Figures XIII, XIV, XV.

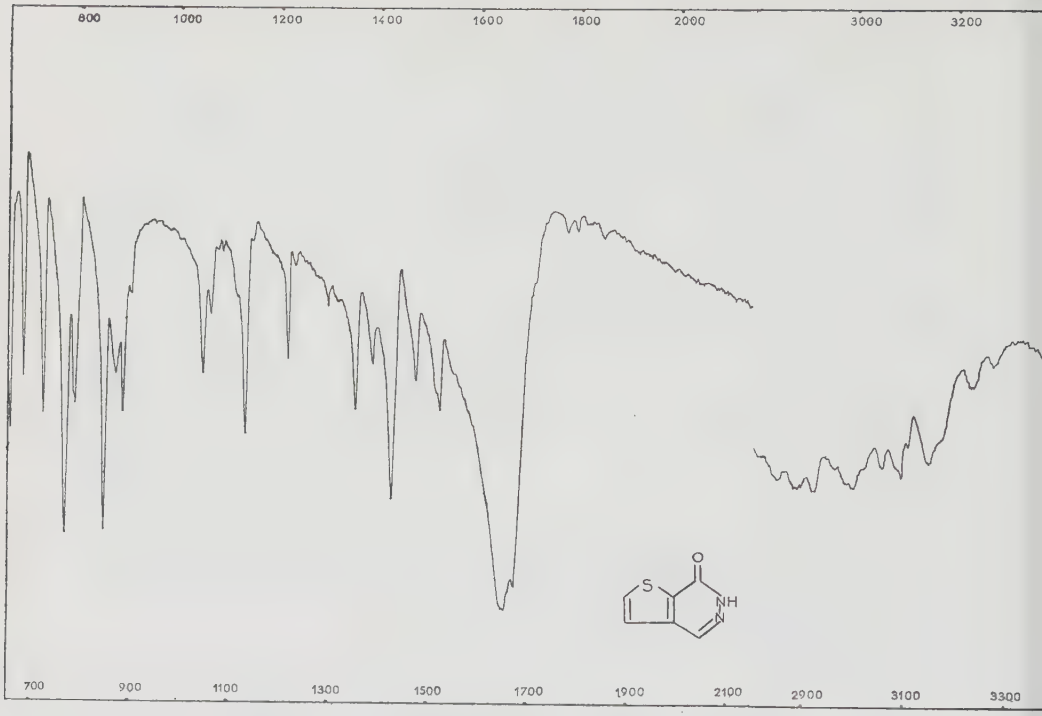


FIGURE XIII

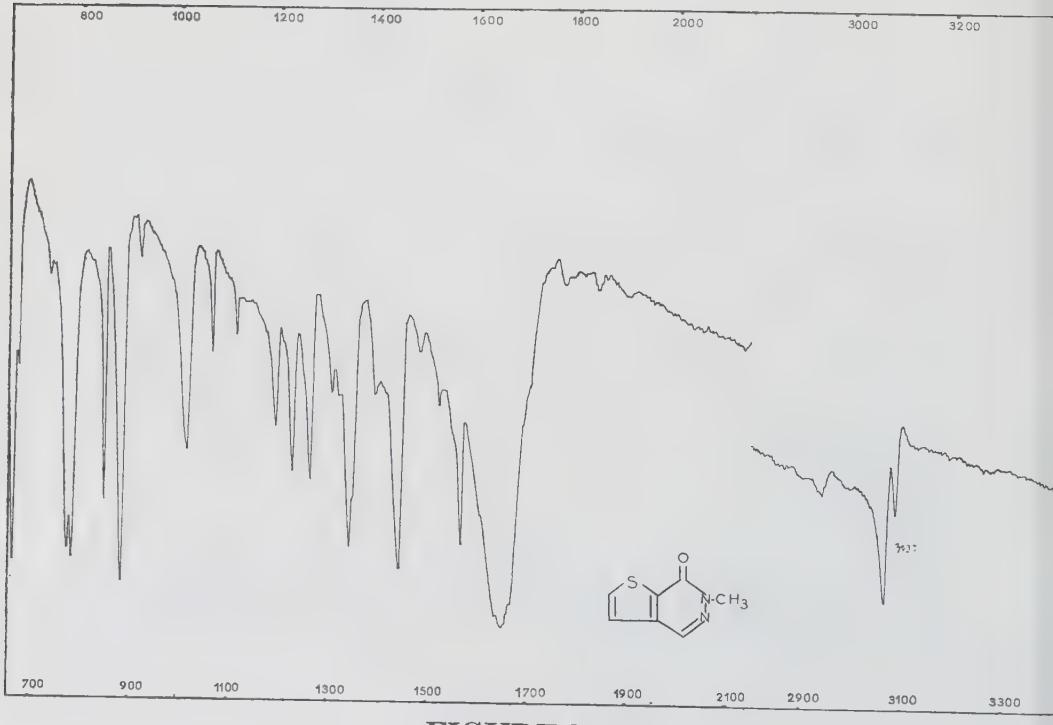


FIGURE XIV

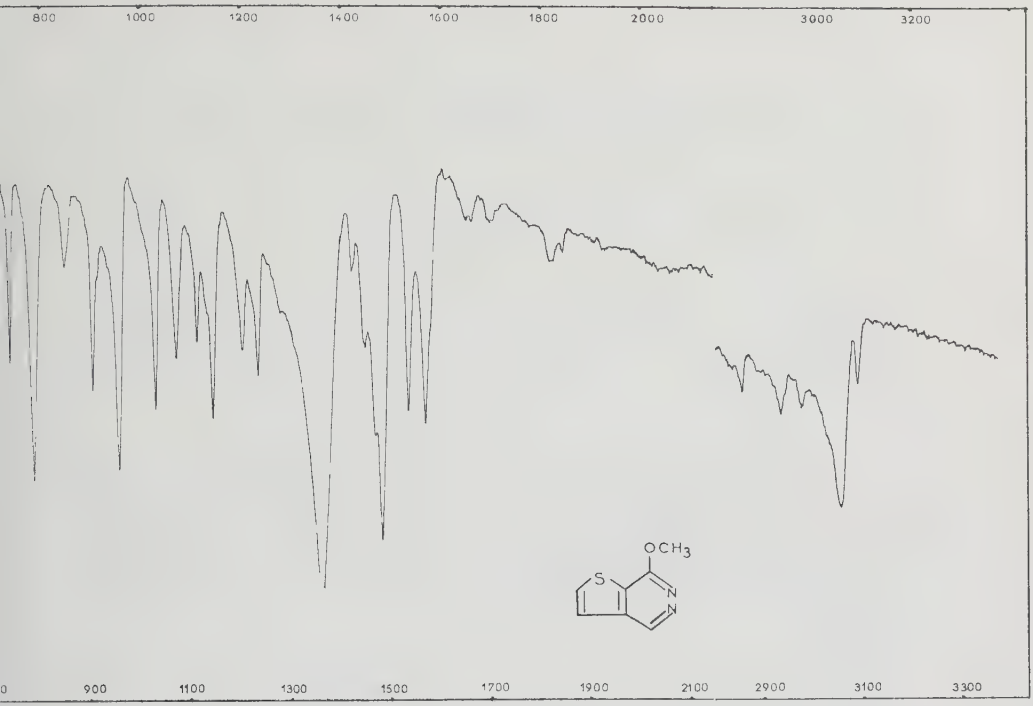
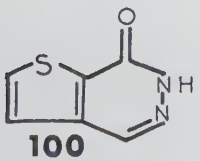


FIGURE XV

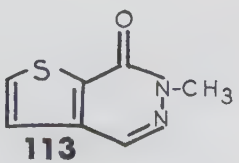
2) *Etude des spectres ultraviolets.*

Pour étudier la tautomérie de l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine **100**, nous avons comparé en milieu neutre, acide et alcalin, les spectres ultraviolets des dérivés suivants : dérivé **100**, oxo-1 méthyl-2 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine **113** et méthoxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **145**.

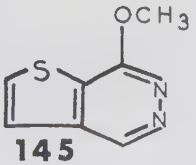
La synthèse des dérivés **113** et **145** sera décrite ultérieurement. Nous avons suivi la technique décrite par Albert (73) dans l'étude de la tautomérie lactame-lactime de nombreux composés hétérocycliques azotés (pyridones, pyridazones, phtalazones, etc.).



100



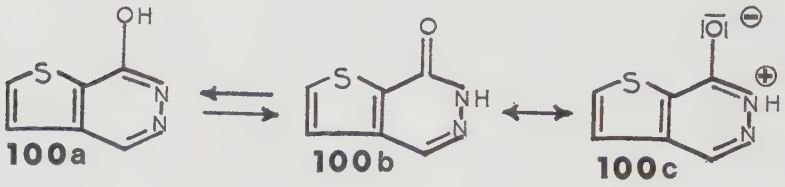
113



145

(1) Milieu neutre :

En solution aqueuse neutre le dérivé **100** peut exister en équilibre sous les trois formes suivantes : forme hydroxy **100 a**, forme amide **100 b** stabilisée par résonance avec la forme zwittérionique **100 c**.



La comparaison des spectres de l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine **100** et de la méthoxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **145** montre une très grande dissemblance entre l'allure des deux courbes d'absorption et la position des maximums. Par contre il existe une bonne concordance entre les spectres de **100** et de son dérivé N-méthylé **113**. Figure XVI.

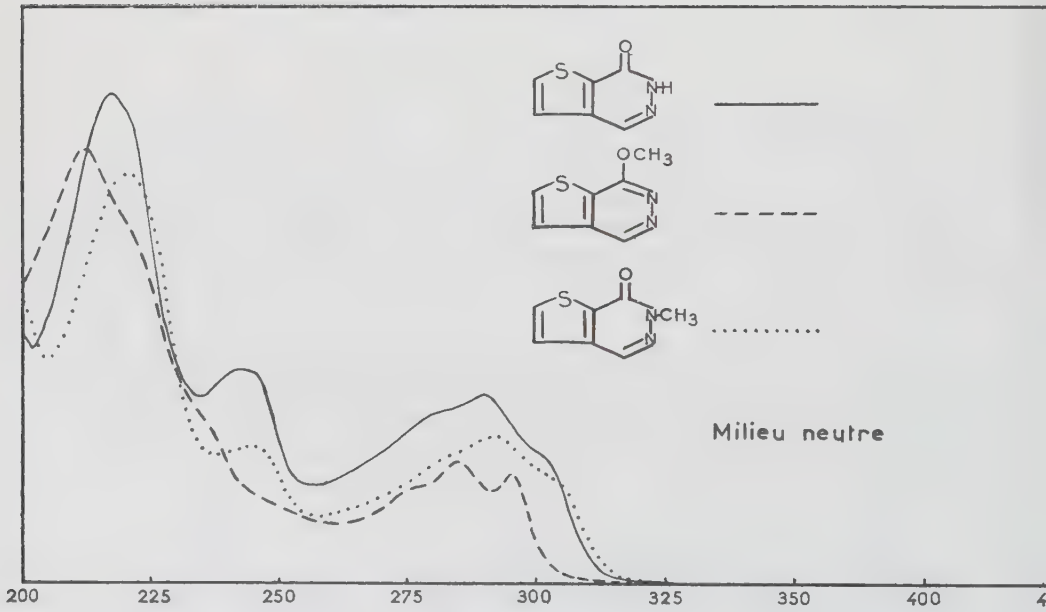
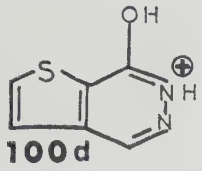


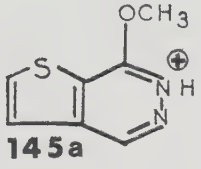
FIGURE XVI

(2) Milieu acide.

Comme dans le cas de la pyridone-2 (89) le spectre de **100** en solution dans l'acide sulfurique 10 N montre le déplacement de la forme amide **100 b** vers une forme cationique **100 d** avec protonation sur l'atome d'oxygène et non pas sur l'atome d'azote. En effet, en milieu acide sulfurique 10 N la méthoxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **145** fournit un ion de structure **145 a** dont le spectre électronique est très voisin du spectre de **100** *d*. Figure XVII.



100 d



145 a

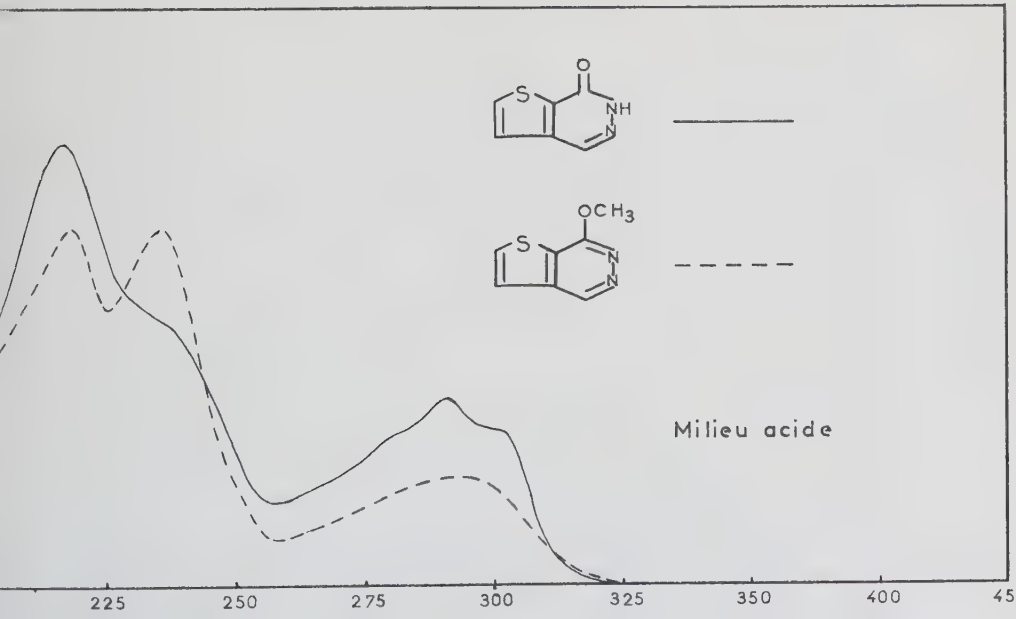
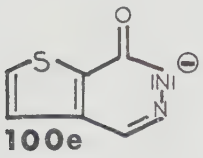


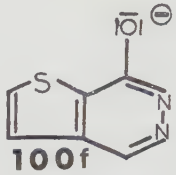
FIGURE XVII

(3) Milieu alcalin.

En milieu alcalin l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine **100** peut donner naissance à deux sortes d'anions **100 e** et **100 f**. Le spectre de **100** effectué en solution dans la soude N est relativement proche des spectres des formes neutres **100 b** et **113** et permet donc de penser que la forme anionique **100** *e* est prépondérante. Figure XVIII.



100e



100f

Toutefois on ne peut éliminer complètement la forme **100 f** comme l'a montré Gibson (90) dans l'étude de la pyridone-2.

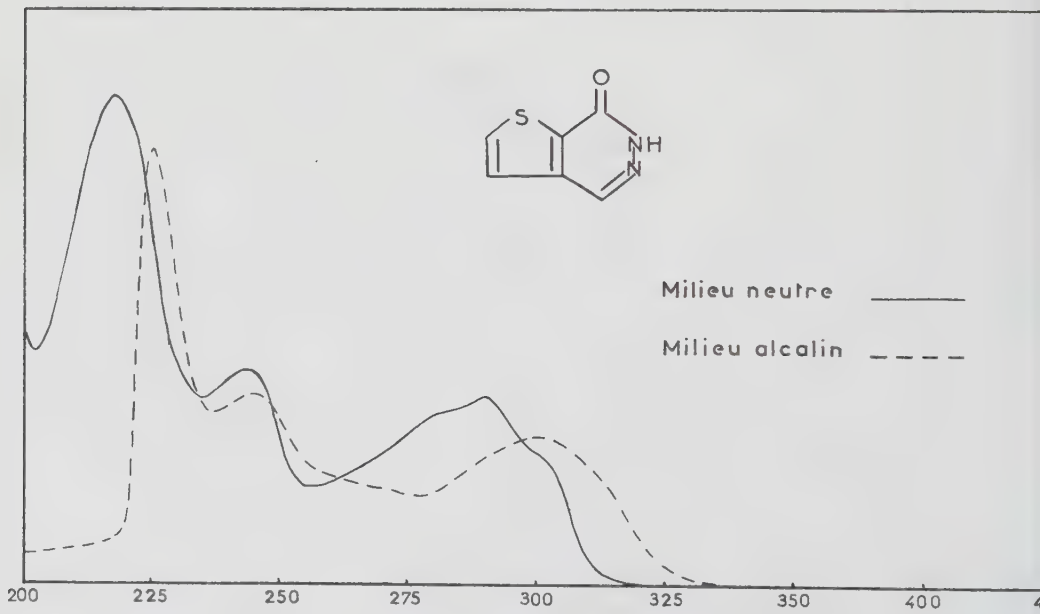


FIGURE XVIII

En conclusion de cette étude des spectres ultraviolets de l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine, il semble que dans les oxodihydrothiénopyridazines comme dans de nombreux composés similaires, en milieu neutre, le poids de forme hydroxy soit extrêmement faible et qu'il ne subsiste pratiquement que la forme amide stabilisée par résonance avec la forme zwittérionique toujours présente.

Nous nous proposons d'étendre cette étude aux dérivés **101** et **102** en la complétant par une étude préalable des pK de ces substances ce qui permettra d'éliminer complètement les risques de superposition dans les spectres d'espèces ioniques différentes. D'autre part, l'examen des pK des composés **100** et **101** et des méthoxythiénopyridazines permettra de déterminer par application de la formule de Tucker (91) le pourcentage R de forme amide par rapport à la forme hydroxy dans les oxodihydrothiénopyridazines :

$$\log R = pK\ O\ CH_3 - pK\ OH$$

3) Etude des spectres de RMN.

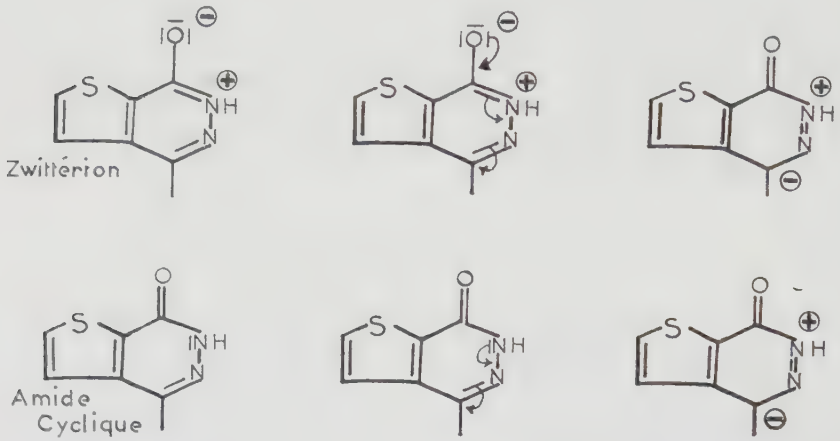
Pour compléter l'étude de la tautomérie lactame lactime des oxodihydrothiénopyridazines, nous avons examiné les spectres de RMN des dérivés **100** et **101**, ainsi que ceux de leurs dérivés O-méthylés et N-méthylés dans le DMSO deutérié. Tableau 25.

Dans les dérivés **100** et **101** ainsi que dans tous les dérivés à structure lactame, on constate une très forte variation (environ 1ppm) vers les champs forts des déplacements chimiques des protons pyridaziniques 1 ou 4 par rapport à ceux observés dans les dérivés O-substitués. De même dans l'oxo-1 dihydro-1,2 méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **103**. le signal de résonance du groupement méthyle se trouve à un champ plus fort que dans la méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **91**.

Ce blindage important du méthyle ou des protons du cycle azoté pourrait avoir deux explications :

1. Une diminution d'aromaticité au niveau des protons diaziniques 1 ou 4 due à l'introduction du groupement lactame dans l'hétérocycle. Toutefois, il semble qu'une telle diminution ne justifie pas un déblindage aussi important du proton diazinique. En effet, il faut noter que la constante de couplage entre les protons 1 et 5 dans l'oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine et dans tous ses dérivés N-substitués garde à peu près la même valeur que dans la thiéno [2,3-d] pyridazine. On peut donc penser que la délocalisation électronique entre les deux cycles persiste et dans ce cas la diminution d'aromaticité devrait affecter à peu près également à la fois le proton du cycle diazinique et les protons thiophéniques. D'ailleurs Elvidge et Jackman, après étude de l'effet de cycle dans la pyridone-2 ont montré pour cette dernière la persistance d'un fort caractère aromatique (95).

2. Une augmentation de la densité électronique au niveau des hydrogènes 1 ou 4, due à l'effet donneur d'électrons de l'oxygène négatif si on considère la forme zwittérionique ou à l'effet + M de l'azote si on considère la forme amide cyclique. Il semble qu'on doive rendre compte de tels phénomènes en utilisant plutôt la forme zwittérionique qui a l'avantage de respecter l'aromaticité du cycle.



Il est intéressant de constater que le blindage du proton diazinique est sous la dépendance des effets électroniques des substituants introduits sur l'azote du groupement lactame. Ainsi le proton 4 de l'oxo-1 méthyl-2 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine **113** subit un blindage légèrement plus important que celui de l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine **100** dû à l'effet + I du méthyle, alors que le proton 4 du dérivé N-phényle **104** subit un blindage légèrement moins important à cause de l'effet — I du groupement phényle. Tableau 25.

Ces différentes constatations permettent donc d'attribuer à une augmentation de densité électronique l'effet de blindage du proton diazinique des oxodihydrothiénopyridazines.

La constance de cet effet apporte des éléments d'information complétant ceux donnés par la spectrographie infrarouge lorsqu'il existe une incertitude sur la structure de dérivés pouvant se présenter sous une formeN-substituée ou O-substituée. Figure XIX.

Nous avons vérifié que dans le cas de la phtalazone il existait également un déblindage important du proton diazinique. Les valeurs des δ des protons des groupements NH des oxodihydrothiéno [2,3-d] et [3,4-d] pyridazines substituées ou non se situent entre 12 et 15 ppm et indiquent clairement la présence d'un proton fortement « découvert » à cause de l'existence de liaisons hydrogène. (Un groupement NH ou OH libre correspondrait à des déplacements chimiques beaucoup plus faibles.)

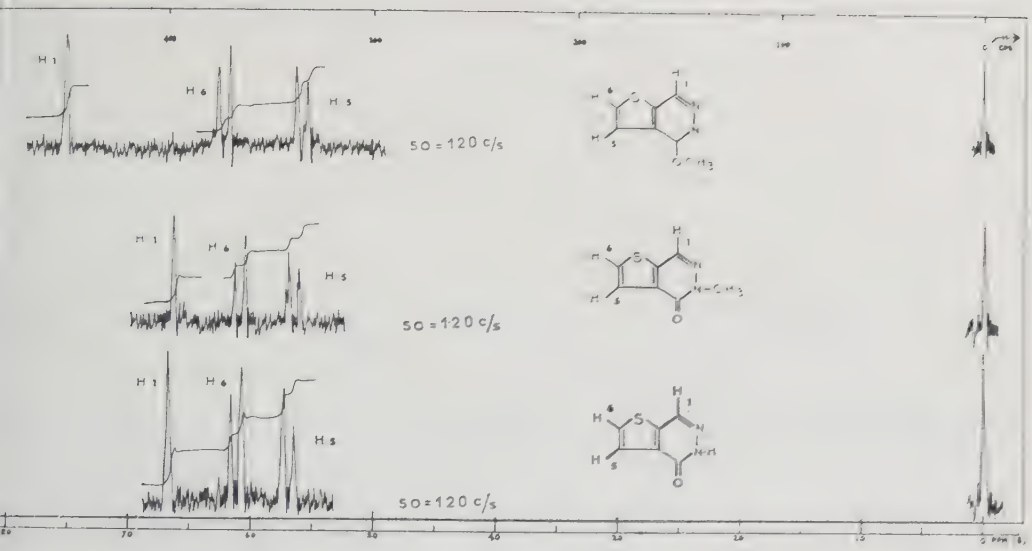


FIGURE XIX

Enfin, il faut noter que le blindage du proton diazinique en 4 s'observe également dans le cas de l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazine **102** et qu'il apparaît pour ce dérivé non symétrique une constante de couplage entre les protons 4 et 5 ou 4 et 7 de 0,4 c/s plus faible que la constante de couplage entre le proton 1 de la pyridazine et le proton 5 du thiophène dans la thiéno [2,3-d] pyridazine (0,75 c/s). L'attribution des signaux du spectre de l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazine, basée sur les effets induits par le groupement lactame, laisse à penser que le couplage s'effectue entre les protons 4 et 7. La distance séparant ces derniers est vraisemblablement plus grande que celle qui sépare les protons 1 et 5 dans la thiéno [2,3-d] pyridazine. En effet la liaison C-C mitoyenne entre le cycle thiophénique et le cycle diazinique possède, d'après le poids probable des différentes formes mésomères un caractère plus éthylénique dans le cas de la thiéno [2,3-d] pyridazine. Cet accroissement possible de la distance entre les protons 4 et 7 joint à une moins bonne délocalisation électronique pourrait expliquer la diminution de la constante de couplage. On peut noter que dans ce cas, comme dans celui de la thiéno [2,3-d] pyridazine, le couplage est du type trans-trans coplanaire. Une modification des angles entre les liaisons réunissant les protons 1 et 4 dans la thiéno [2,3-d] pyridazine et 4 et 7 dans la thiéno [3,4-d] pyridazine explique peut-être également la diminution de la constante de couplage de cette dernière. Figure XX.

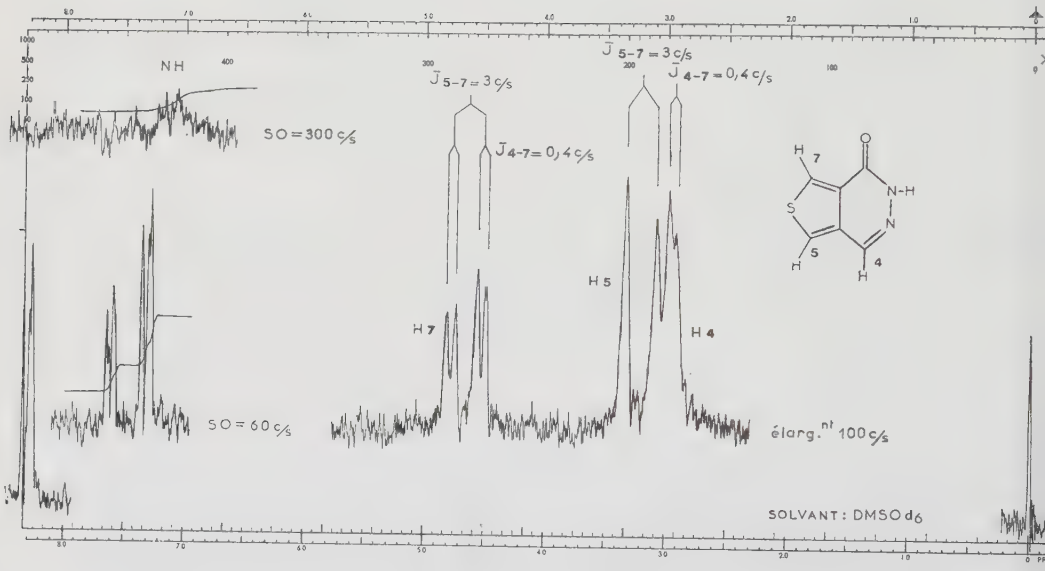
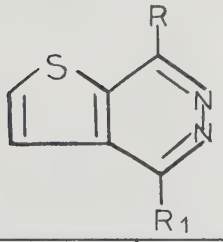
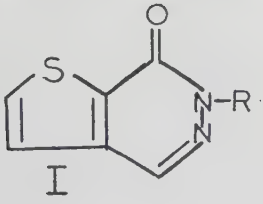

NH
SO = 300 c/s
J 5-7 = 3 c/s
J 4-7 = 0,4 c/s
J 5-7 = 3 c/s
J 4-7 = 0,4 c/s
H 7
H 5
H 4
SO = 60 c/s
élarg.nt 100 c/s
SOLVANT : DMSO d6

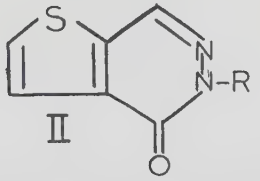
FIGURE XX

TABLEAU N° 25



N°s	R	R_1	Déplacements chimiques δ en ppm des protons			
			1	4	5	6
2	H	H	9,90	9,67	7,70	8,28
145	OCH_3	H		9,33	7,69	8,22
145 b	OC_6H_5	H		9,43	7,75	8,31
133	H	OCH_3	9,51		7,59	8,21
146 e	H	OC_6H_5	9,63		7,71	8,20





N°s	Structure	R	Déplacements chimiques δ en ppm des protons					
			1	Δ δ	4	Δ δ	5	6
100	I	H			8,50		7,65	8,26
113	I	CH_3			8,49	- 0,01	7,61	8,26
104	I	C_6H_5			8,61	+ 0,11	7,65	8,30
101	II	H	8,66				7,70	8,12
119	II	CH_3	8,62	- 0,04			7,66	8,10
106	II	C_6H_5	8,77	+ 0,11			7,73	8,16

— Déplacements chimiques des protons de la thiéno [2,3-d] pyridazine et de thiénopyridazines O-substituées (DMSO deutérié)

— Déplacements chimiques des protons d'oxodihydrothiénopyridazines et différences Δ δ entre les δ des oxodihydrothiénopyridazines et les δ de leurs dérivés N-substitués. (DMSO deutérié).

C) Propriétés chimiques des oxodihydrothiénopyridazines

Comme nous l'avons indiqué au début de ce chapitre, les oxo dihydrothiénopyridazines peuvent donner naissance à des dérivés N-substitués et plus rarement à des dérivés O-substitués. Elles conduisent d'autre part à des halogénothiénopyridazines. Nous allons étudier dans ce paragraphe les deux premiers types de substitution, en laissant pour un chapitre ultérieur la synthèse des halogénothiénopyridazines et leur étude.

1. Dérivés N-substitués des oxodihydrothiénopyridazines.

Sous l'action de réactifs électrophiles et en présence d'éthylate de sodium, les oxodihydrothiénopyridazines **100**, **101** et **102** réagissent sous une forme anionique de type **100 e** pour conduire à des dérivés de substitution à l'azote. Ces composés possèdent dans leurs spectres infrarouges la bande carbonyle caractéristique du groupement lactame. Les N-méthyl et N-benzyl oxodihydrothiénopyridazines **113**, **114**, **119** et **120** sont obtenues sous l'action du sulfate de diméthyle ou du chlorure de benzyle ; les chlorures d'amino alcools fournissent les dérivés N-substitués **115**, **121**, **124** et **125**.

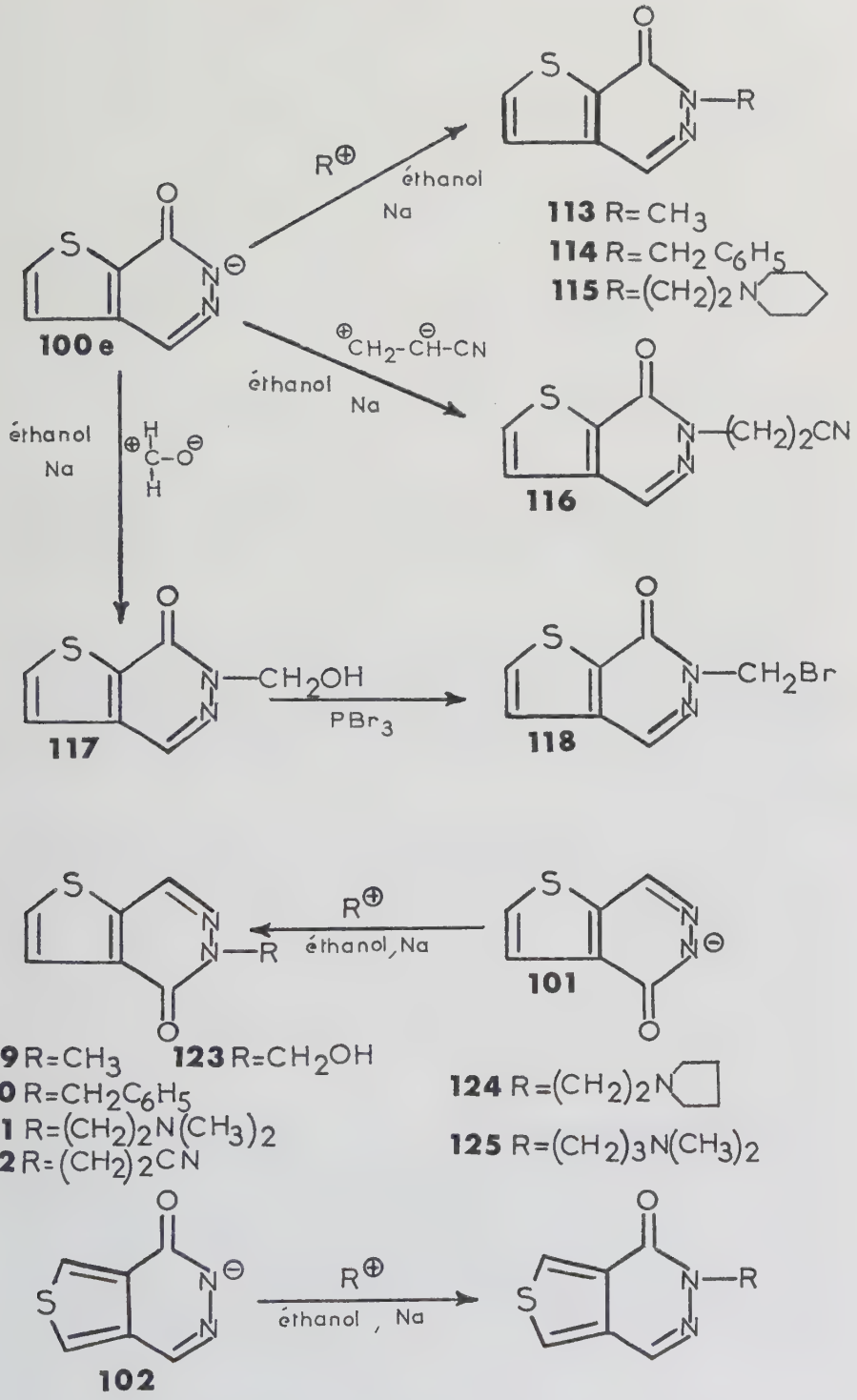
La forme anionique de type **100 e** permet également des réactions d'additions avec des dérivés tels que l'acrylonitrile et le formaldéhyde ; le premier conduit à des oxo-dihydro N-β cyanoéthylthiénopyridazines **116** et **122** et le second à des oxodihydro N-hydroxyméthylthiénopyridazines **117** et **123**. La bromation du dérivé **117** s'effectue facilement avec le tribromure de phosphore et fournit l'oxo-1 dihydro-1,2 bromométhyl-2 thiéno [2,3-d] pyridazine **118**. Tableau 26.

2. Dérivés O-substitués des oxodihydrothiénopyridazines.

Parmi toutes les réactions de substitution des oxodihydrothiénopyridazines, une seule nous a permis d'aboutir à des dérivés de substitution sur l'atome d'oxygène. En effet chauffée au reflux dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2 N avec l'acide monochloroacétique, l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine **100** conduit à l'acide (thiéno [2,3-d] pyridazinyl-1) oxyacétique **126**. Pour démontrer chimiquement la structure de ce composé, nous avions pensé faire sa synthèse univoque à partir de la chloro-1 thiéno [2,3-d] pyridazine et de l'acide glycolique ou du glycolate d'éthyle. Malheureusement les essais de condensation de ces réactifs sur les halogénothiénopyridazines n'ont pas abouti.

Par contre, nous avons pu synthétiser l'isomère de **126** l'acide (oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazinyl-2) acétique **128** en partant de la même matière première **100**, mais en deux étapes.

TABLEAU N° 26


100 e
R⊕
éthanol
Na
113 R=CH3
114 R=CH2C6H5
115 R=(CH2)2N
⊕CH2-CH-CN
éthanol
Na
116
(CH2)2CN
éthanol
Na
117
CH2OH
PBr3
118
CH2Br
101
R⊕
éthanol, Na
119 R=CH3
120 R=CH2C6H5
121 R=(CH2)2N(CH3)2
122 R=(CH2)2CN
123 R=CH2OH
124 R=(CH2)2N
125 R=(CH2)3N(CH3)2
102
R⊕
éthanol , Na

Le chauffage au reflux de l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine avec le monochloracétate d'éthyle dans le propanol anhydre en présence de sodium fournit l'ester n-propylique de l'acide **128** par fixation du groupement carbéthoxyméthyl et transestérification ; cet ester **127** est saponifié par chauffage au reflux dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2 N. Dans cette réaction nous n'avons pu condenser directement l'acide monochloracétique comme précédemment à cause de l'insolubilité de ce dernier dans un milieu alcoolique en présence de sodium. Effectuées sur l'oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **101** des réactions semblables aboutissent aussi à deux acides isomères : acide (thiéno [2,3-d] pyridazinyl-4) oxyacétique **130** et acide (oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazinyl-3) acétique **132** après hydrolyse de l'ester propylique **131**. Tableau 27.

La structure des quatre acides isomères **126**, **128**, **130** et **132** est établie par étude de leurs spectres infrarouges et de résonance magnétique nucléaire.

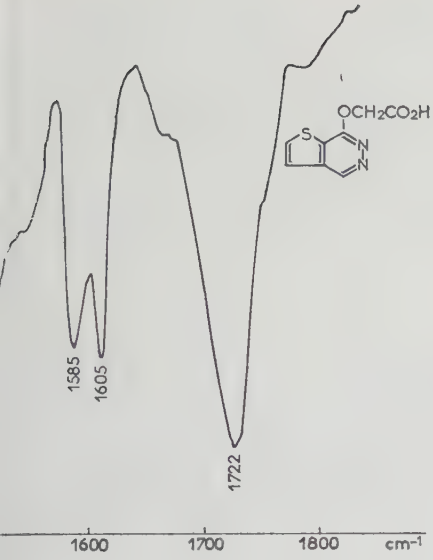
Dans l'infrarouge les acides thiénopyridazinyloxyacétiques **126** et **130** présentent une seule bande carbonyle tandis que les acides oxodihydrothiénopyridazinylacétiques **128** et **132** en ont deux l'une au-delà de 1 720 cm^{-1} (CO carboxylique) et l'autre vers 1 630 cm^{-1} (CO lactamique. Figure XXI.

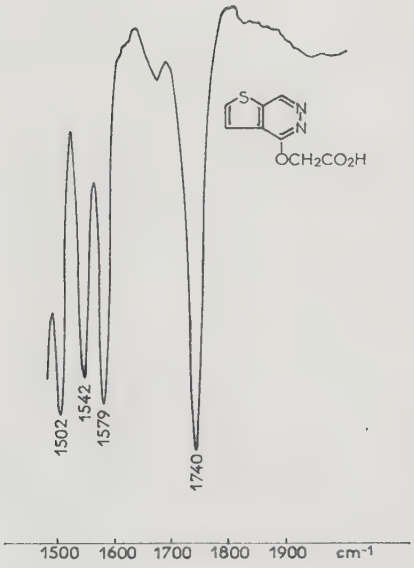
D'autre part, le rapprochement des spectres de RMN de ces acides O-acétiques et N-acétiques de ceux de quatre thiénopyridazines O- et N- substituées obtenues par synthèse univoque (méthoxy-1 et -4 thiénopyridazines **145** et **133** oxodihydro- N-méthylthiénopyridazines **113** et **119**) met en évidence deux faits dont l'explication a été donnée dans l'étude des spectres de RMN des oxodihydrothiénopyridazines. Tableau 28.

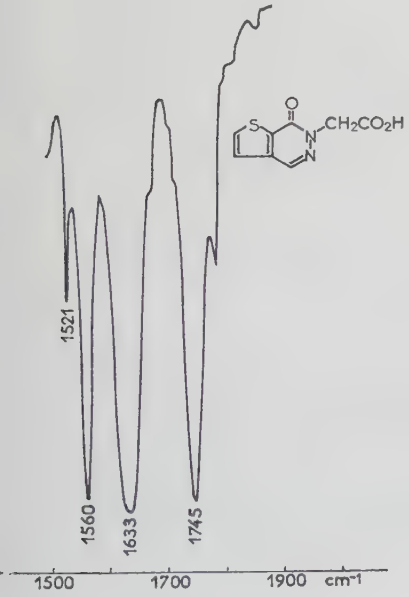
1) Une variation vers les champs forts des déplacements chimiques des protons pyridaziniques 1 et 4 quand on passe des acides O-acétiques **126** et **130** aux acides N-acétiques **128** et **132**, variation analogue à celle observée quand on passe des étheroxydes méthyliques aux lactames N-méthylées.

2) Une variation vers les champs forts des protons méthyliques ou méthyléniques quand on passe des dérivés O-substitués aux dérivés N-substitués due à l'électronégativité plus grande de l'oxygène par rapport à l'azote.

Pour expliquer le mécanisme de ces O-substitutions, nous avons pensé que les oxodihydrothiénopyridazines pouvaient réagir sous deux formes anioniques différentes selon le milieu, par exemple en solution aqueuse alcaline, sous la forme **100 f** portant la charge négative sur l'oxygène, bien que cette hypothèse soit en contradiction avec les résultats des spectres UV. D'autre part, des essais de condensation du sulfate de méthyle et du chlorure de benzyle dans ce milieu nous ont conduit aux dérivés N-substitués et non aux dérivés O-substitués attendus.


OCH2CO2H
1585
1605
1722
1600
1700
1800
cm-1


OCH2CO2H
1502
1542
1579
1740
1500
1600
1700
1800
1900
cm-1


CH2CO2H
1521
1560
1633
1745
1500
1700
1900
cm-1

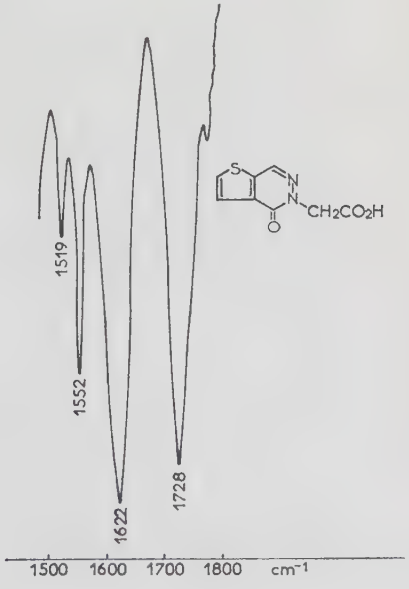
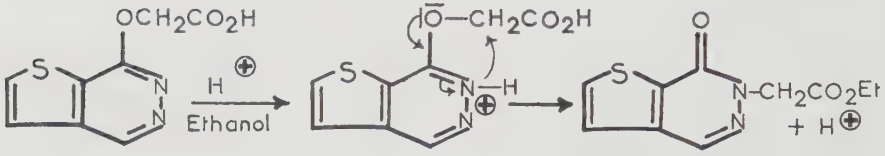

CH2CO2H
1519
1552
1622
1728
1500
1600
1700
1800
cm-1

FIGURE XXI

La stabilité des acides **126** et **130** semble du reste assez faible car l'acide thiénopyridazinyl-1 oxyacétique se transpose facilement en acide oxodihydrothiénopyridazinyl acétique **128** ; chauffé dans l'éthanol au reflux en présence d'acide sulfurique, il conduit après transposition et estérification à l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazinyl-2 acétate d'éthyle **129** qui est hydrolysé en acide **128**.

Cette transposition peut se faire par un mécanisme intramoléculaire de transfert électronique selon le schéma.



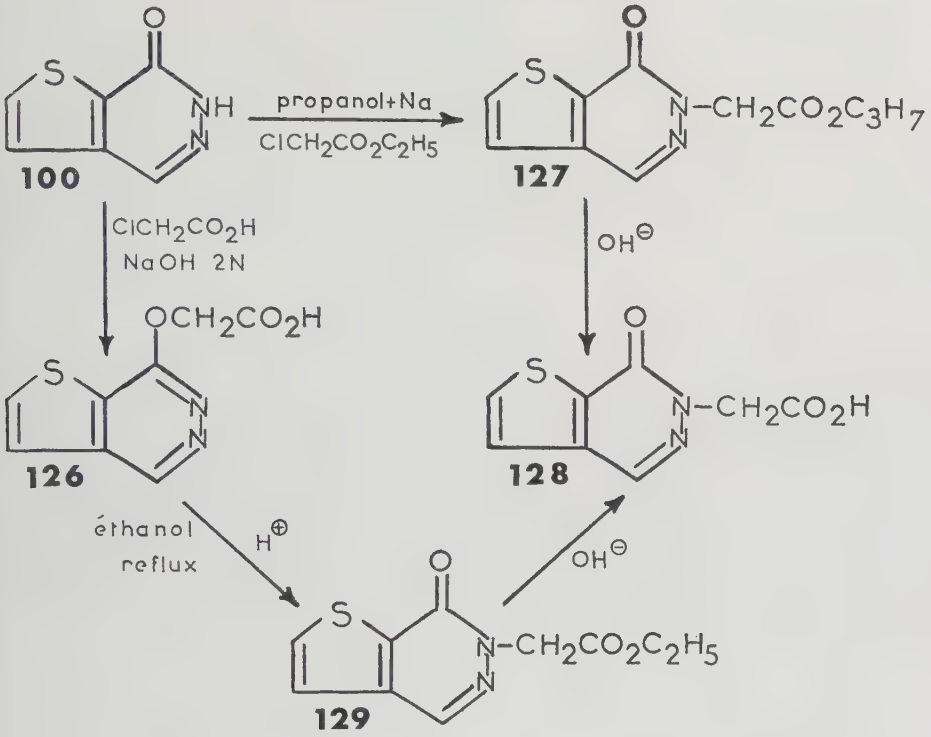
Il faut remarquer en effet que les essais de transposition de la méthoxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **145** dans les mêmes conditions n'ont pas abouti, l'éther oxyde se retrouvant en fin de réaction. Or les déplacements chimiques relatifs du proton 4 de **145** et de l'acide O-acétique **126** montrent que l'effet + M de l'oxygène est nettement plus fort dans le cas de **126** facilitant ainsi d'une part la conjugaison entre l'oxygène et l'hétérocycle et d'autre part la rupture de la liaison O-CH_2. Tableau 28.

Une étude de cette transposition dans l'ultraviolet ainsi que le calcul des pK des acides O- et N- pyridazinylacétiques permettrait peut-être de préciser son mécanisme.

B. Substitutions électrophiles des oxodihydrothiénopyridazines.

L'augmentation de la densité électronique induite par le groupement lactame permet des attaques électrophiles dans les pyridones. Essayées dans le cas des oxodihydrothiénopyridazines, les bromations avec ou sans catalyseur ont échoué.

TABLEAU N° 27


100
propanol+Na
ClCH2CO2C2H5
127
ClCH2CO2H
NaOH 2N
OH⊖
126
128
éthanol
reflux
H⊕
OH⊖
129

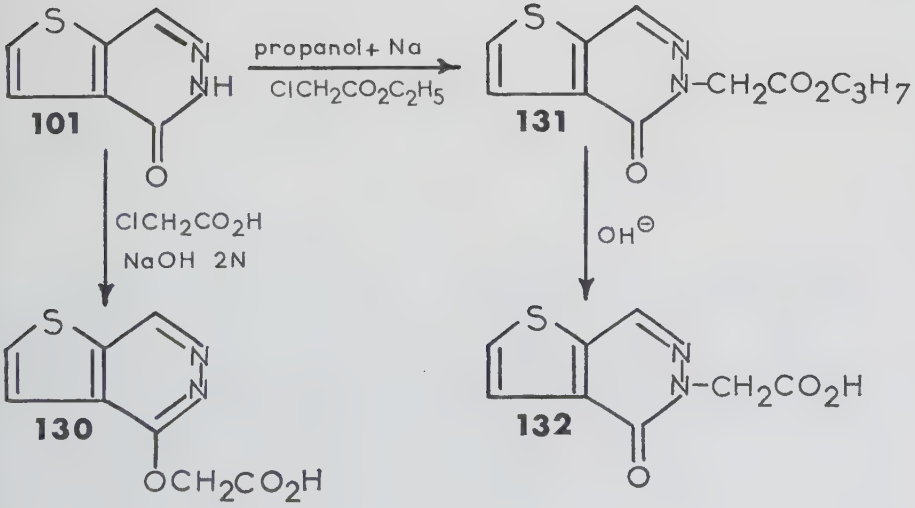
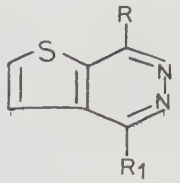
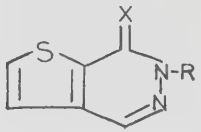

101
propanol+ Na
ClCH2CO2C2H5
131
ClCH2CO2H
NaOH 2N
OH⊖
130
132

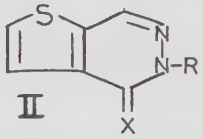
TABLEAU N° 28



N°s	R	R_1	Déplacements chimiques (δ en ppm) des protons				
			1	4	5	6	autres
2	H	H	9,90	9,67	7,70	8,28	
145	OCH_3	H		9,33	7,69	8,22	CH_3 = 4,21
126	OCH_2COOH	H		9,11	7,69	8,19	CH_2 = 5,24
175a	SCH_3	H		9,54	7,77	8,30	CH_3 = 2,88
133	H	OCH_3	9,51		7,59	8,21	CH_3 = 4,19
130	H	OCH_2COOH	9,25		7,61	8,31	CH_2 = 5,19
176a	H	SCH_3	9,71		7,62	8,35	CH_3 = 3,31



I



II

N°s	structure	X	R	Déplacements chimiques (δ en ppm) des protons				
				1	4	5	6	autres
100	I	O	H		8,50	7,65	8,26	
113	I	O	CH_3		8,49	7,61	8,26	CH_3 3,79
128	I	O	CH_2CO_2H		8,53	7,63	8,26	CH_2 4,90
129	I	O	$CH_2CO_2C_2H_5$		8,48	7,56	8,21	CH_2 4,96
155	I	S	H		8,90	7,69	8,35	
101	II	O	H	8,66		7,70	8,12	
119	II	O	CH_3	8,62		7,66	8,10	CH_3 3,76
132	II	O	CH_2CO_2H	8,65		7,69	8,11	CH_2 4,91
156	II	S	H	9,01		7,85	8,24	

Déplacements chimiques des protons de la thiéno [2,3-d] pyridazine et de dérivés O et S-substitués et des protons d'oxodihydrothiénopyridazines. et de dihydrothiénopyridazine-thiones dans le DMSO deutérié

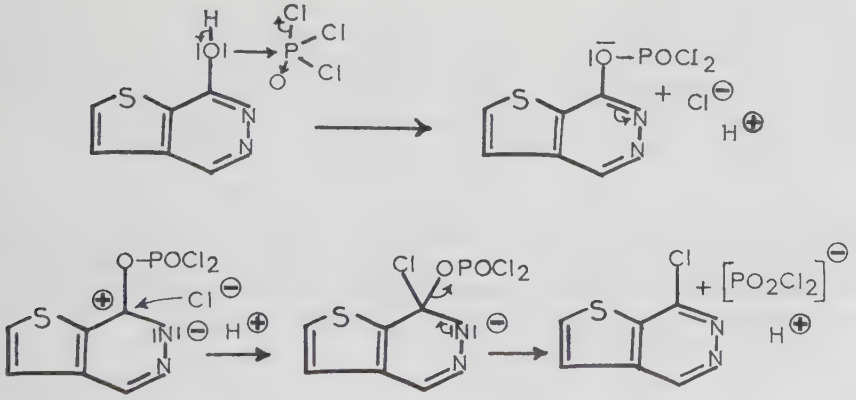
2) Halogénothiénopyridazines

Comme nous l'avons déjà signalé, l'inertie de la thiéno [2,3-d] pyridazine et de la thiéno [3,4-d] pyridazine vis-à-vis des attaques électrophiles rend difficile les substitutions directes de ces hétérocycles. Par contre les thiénopyridazines halogénées accessibles à partir d'oxodihydrothiénopyridazines et de dioxotétrahydrothiénopyridazines se prêtent à des attaques par les réactifs nucléophiles ce qui autorise l'introduction de substitutants variés sur les carbones des cycles pyridaziniques.

A) Synthèse

1) Dérivés monohalogénés

Les oxodihydrothiénopyridazines **100**, **101** et **102** présentent comme nous l'avons vu la tautomérie lactame-lactime. Dans les réactions d'halogénation effectuées par l'oxychlorure ou l'oxybromure de phosphore, c'est sous la forme lactime que les dérivés **100** et **101** réagissent. Le mécanisme de ces halogénations donné par Gerrard (96) s'effectue en deux étapes : d'abord estérification du groupement hydroxy avec formation d'un intermédiaire dichlorophosphonique et libération d'acide chlorhydrique, puis attaque nucléophile du carbone porteur du radical ester par l'ion chlorure.



Etant donné que les oxodihydrothiénopyridazines présentent un pourcentage très faible de forme lactime, on pourrait s'étonner du rendement généralement bon (80 % environ) des halogénations. En fait, Albert (73) explique ce phénomène par la régénération de la forme hydroxy au fur et à mesure de sa consommation. Ainsi l'acridone-5 qui ne renferme à l'état neutre qu'une molécule de forme hydroxy pour 10 millions de forme oxo fournit tout de même par action de l'oxychlorure de phosphore la chloro-5 acridine avec un bon rendement.

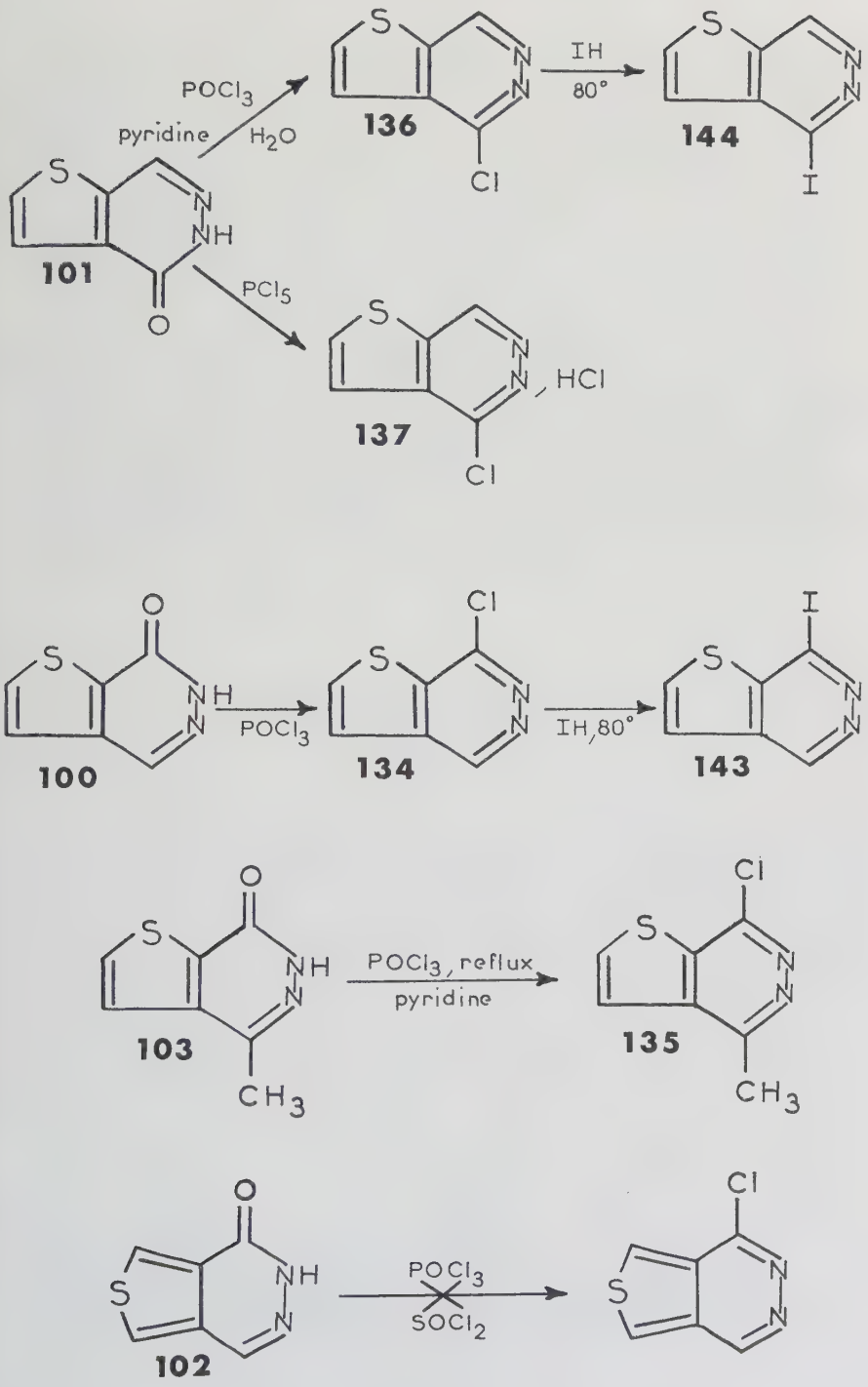
Nous avons du reste remarqué qu'en ajoutant une très faible quantité d'eau à l'oxodihydrothiénopyridazine et en versant ensuite l'oxychlorure de phosphore nous obtenions sinon des rendements supérieurs du moins une accélération des vitesses de réaction. L'emploi de l'eau dans les réactions de chloration des amides cycliques a d'ailleurs déjà été signalé (97), (98). Il semble probable que l'ionisation du milieu provoquée par l'eau catalyse le déplacement de l'équilibre vers la forme hydroxy, ce qui étaye le mécanisme proposé par Gerrard.

Ces réactions de chlorodéshydroxylation sont faites par chauffage des oxodihydrothiénopyridazines avec l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine. L'oxychlorure est préféré au pentachlorure de phosphore qui fournit après hydrolyse et extraction chloroformique en milieu acide des chlorhydrates de chlorothiénopyridazines. Ainsi l'oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **101** chauffée à 115° avec le pentachlorure de phosphore donne le chlorhydrate de la chloro-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **137**.

Dans la série de la thiéno [2,3-d] pyridazine, les réactions de chlorodéshydroxylation s'effectuent normalement avec l'oxychlorure de phosphore : la chloro-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **134** est préparée à partir de l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine **100**, la chloro-1 méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **135** à partir de l'oxo-1 dihydro-1,2 méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **103** et la chloro-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **136** à partir de l'oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **101**. Il n'en est pas de même dans la série de la thiéno [3,4-d] pyridazine où il n'a pas été possible d'obtenir la chloro-1 thiéno [3,4-d] pyridazine à partir du dérivé **102**. Ce dernier se décompose quand il est traité dans différentes conditions par les agents chlorants suivants : chlorure de thionyle, oxychlorure et pentachlorure de phosphore ou dichlorure de l'acide phényl phosphonique. On retrouve dans cette réaction l'instabilité déjà remarquée dans le cas de la thiéno [3,4-d] pyridazine. Tableau 29.

Dans la série de la thiéno [2,3-d] pyridazine, la synthèse d'iodothiénopyridazines est possible par remplacement du chlore par l'iode moins électronégatif. Le chauffage des monochlorothiéno [2,3-d] pyridazines **134** et **136** avec l'acide iodhydrique en solution aqueuse à 57 % conduit aux monoiodothiéno [2,3-d] pyridazines **143** et **144**.

TABLEAU N° 29

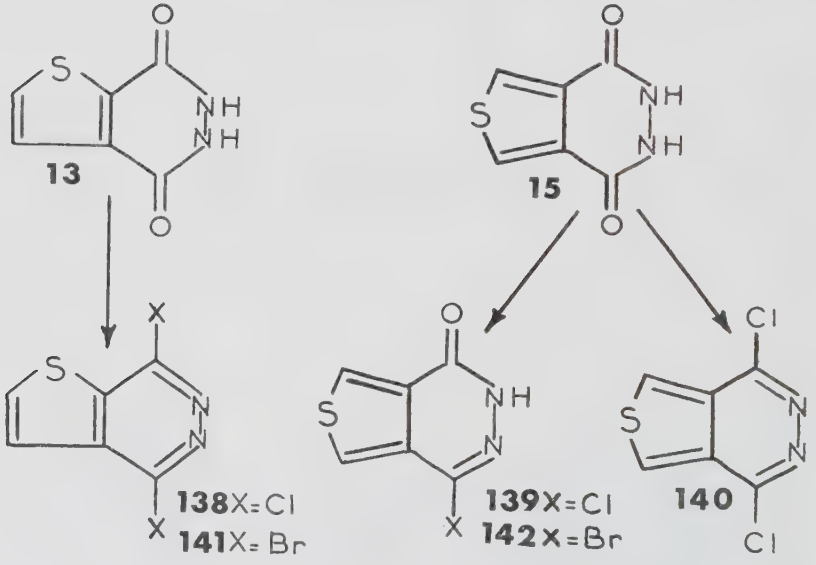

POCl3
pyridine
H2O
136
IH
80°
144
101
PCl5
137
HCl
100
134
IH,80°
143
103
POCl3, reflux
pyridine
135
102
POCl3
SOCl2

2. Dérivés dihalogénés.

L'introduction de deux atomes de chlore en 1 et 4 sur le cycle pyridazinique des thiénopyridazines est réalisable à partir des dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 thiéno [2,3-d] et [3,4-d] pyridazines **13** et **15**. La dione **13** est transformée en dichloro-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **138** par ébullition à reflux dans l'oxychlorure de phosphore. La dione **15** présente une réactivité différente : traitée par l'oxychlorure de phosphore à l'ébullition au reflux en présence de pyridine elle ne s'halogène que partiellement en chloro-4 oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazine **139**. Pour avoir une halogénation complète en dichloro-1,4 thiéno [3,4-d] pyridazine **140** il est nécessaire de chauffer avec l'oxychlorure de phosphore en tube scellé pendant 2 heures à 140°.

L'obtention des bromothiénopyridazines est réalisable à partir des diones **13** et **15** quand elles sont chauffées vers 110°-120° avec l'oxybromure de phosphore en présence de pyridine, et on retrouve une différence de réactivité entre les deux séries. La dione **13** est halogénée complètement en dibromo-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **141**, tandis qu'avec la dione **15** on n'obtient qu'un produit d'halogénation partielle, l'oxo-1 dihydro-1,2 bromo 4 thiéno [3,4-d] pyridazine **142**. Tableau 30.

TABLEAU N° 30



B) Propriétés physiques

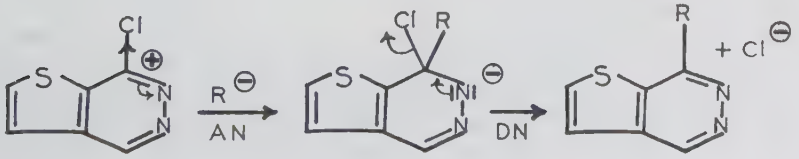
Les chloro et bromothiénopyridazines sont des solides cristallisés, blancs ou jaune pâle, sublimables sous vide, solubles dans les solvants organiques usuels et solubles dans l'eau à l'ébullition. Les points de fusion varient normalement dans la même série : les dérivés chlorés fondant le plus bas, les dérivés iodés le plus haut. La dichlorothiénopyridazine **140** possède un point de fusion légèrement plus élevé que son isomère en rapport avec sa plus grande symétrie. Les halogénothiénopyridazines sont dans l'ensemble très stables. Ainsi la chloro-4 thiéno [2,3-d] pyridazine après chauffage pendant 5 heures à reflux dans une solution de soude 2N ne forme qu'un pourcentage très faible d'oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine. Les iodothiénopyridazines brunissent très lentement au cours du temps. Seule la dichloro-1,4 thiéno [3,4-d] pyridazine se distingue des autres dérivés halogénés : abandonnée quelques heures à l'air ou recristallisée dans les solvants hydroxylés, elle s'hydrolyse partiellement en chloro-4 oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazine. Les échantillons pour analyse doivent être purifiés par sublimation sous vide et les réactions, où elle est engagée doivent être faites dans le tétrahydrofuranne anhydre sous atmosphère d'azote. On retrouve à nouveau chez ce dérivé l'instabilité caractéristique de la thiéno [3,4-d] pyridazine.

C) Propriétés chimiques

1. Généralités.

Les halogénothiénopyridazines présentent, d'une manière générale, la réactivité caractéristique des dérivés halogénés hétérocycliques et plus particulièrement des cholopyridazines ou des chlorophtalazines. Ainsi les attaques nucléophiles, facilement réalisables, permettent l'introduction de substituants divers sur le cycle pyridazinique et la synthèse d'alcoxy-, aryloxy, amino-, hydrazino- et mercaptothiénopyridazines.

Le mécanisme des substitutions nucléophiles des halogènes portés par un carbone adjacent à un atome d'azote en série hétérocyclique est du type SN_2 avec un stade intermédiaire ionique.



La charge positive sur le carbone est créée conjointement par les effets électroattracteurs de l'azote et de l'halogène. Si ces attaques sont favorisées par la présence en para (1 ou 4) de groupements accepteurs d'électrons, elles sont par contre défavorisées par les groupements donneurs d'électrons. Ainsi les tentatives de substitution de la chloro-4 oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazine par l'aniline ou l'hydrazine au reflux du réactif ou sous pression ont échoué. De même on constate une diminution très importante de la vitesse de substition de l'halogène par l'hydrazine dans la méthyl-4 chloro-1 thiéno [2,3-d] pyridazine par rapport à la chloro-1 thiéno [2,3-d] pyridazine à cause de l'effet + I du groupement méthyle. Il faut sans doute rattacher au même phénomène les difficultés rencontrées pour disubstituer les dihalogènothiénopyridazines ; le premier groupement introduit (hydrazino, amino, alcoxy) défavorisant par son effet + M la substitution du second halogène.

2. Synthèse d'éther-oxydes.

Les monochloro-1 et 4 thiéno [2,3-d] pyridazines **134** et **136** chauffées avec des alcoolates de sodium sont transformées en alcoxythiéno [2,3-d] pyridazines : méthoxy, éthoxy, n-propoxy, i-propoxy et n-butoxy thiéno [2,3-d] pyridazines. Les phénoxy-1 et -4 thiéno [2,3-d] pyridazines **145 b** et **146 e** sont obtenues par chauffage à 120° avec le phénate de sodium dans le phénol. Les aminoalcoxythiéno [2,3-d] pyridazines peuvent être préparées par chauffage au reflux dans le benzène anhydre avec des aminoalcoolates de sodium. Tableaux 31 et 32.

3. Synthèse d'amino, hydrazino et mercaptothiénopyridazines.

Les attaques nucléophiles des monochlorothiénopyridazines **134** et **136** par les amines et l'ammoniac produisent des amino thiéno [2,3-d] pyridazines secondaires **148**, tertiaires **147** et **149** ou primaires **150** et **151**. Ces dernières donnent sous l'action de l'anhydride acétique dans la pyridine des dérivés monoacétylés et par chauffage au reflux avec le chlorure de benzènesulfonyle les benzènesulfonamido-1 et -4 thiéno [2-3-d] pyridazine **152** et **153**. Pour obtenir les amines primaires **150** et **151** ainsi que l'ethylamino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine il est nécessaire de chauffer en autoclave à 150° les dérivés chlorés avec l'ammoniac à saturation dans le méthanol ou avec la monoéthylamine. Les réactions se font plus facilement par chauffage au reflux dans l'éthanol avec la pipéridine, la morphine, la pyrrolidine et les pipérazines N-substituées. L'hydrazine conduit aux hydrazino-1 et 4 thiéno [2,3-d] pyridazines **87** et **88** par chauffage au reflux pendant 1 heure dans le méthanol ; réagissant sur la méthyl-4 chloro-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **135**, l'hydrazine fournit après un temps de reflux de 6 heures la méthyl-4 hydrazino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **154**.

Dans des conditions analogues, la thiourée conduit aux dihydrothiéno [2,3-d] pyridazine thiones **155** et **156** ; le thioglycolate de méthyle sodé conduit aux carbométhoxyméthylmercaptothiéno [2,3-d] pyridazines **157** et **158**. Cette dernière est transformée en hydrazide **159** par reflux dans le méthanol en présence d'hydrazine. Tableaux 31 et 32.

TABLEAU N° 31

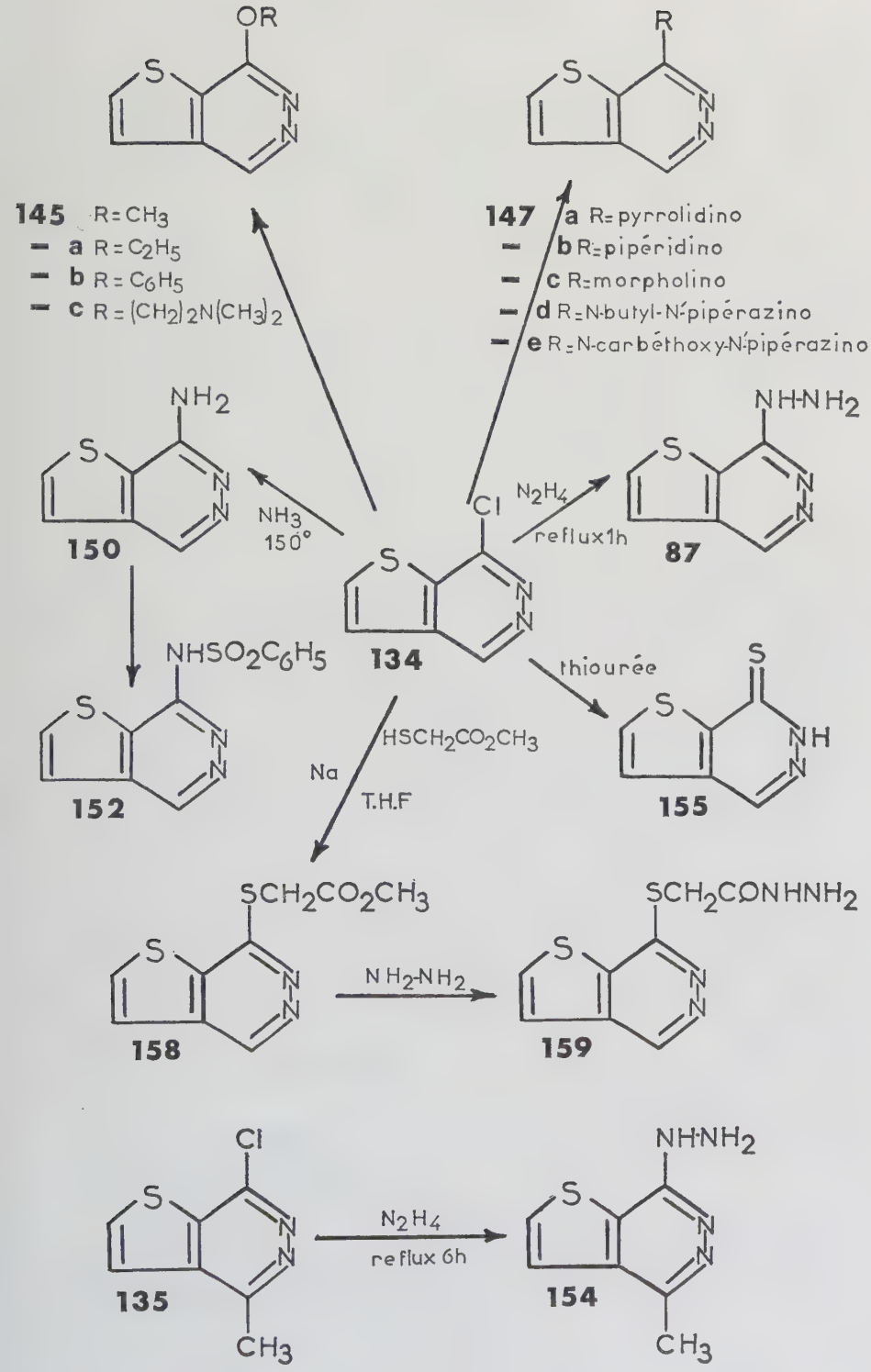
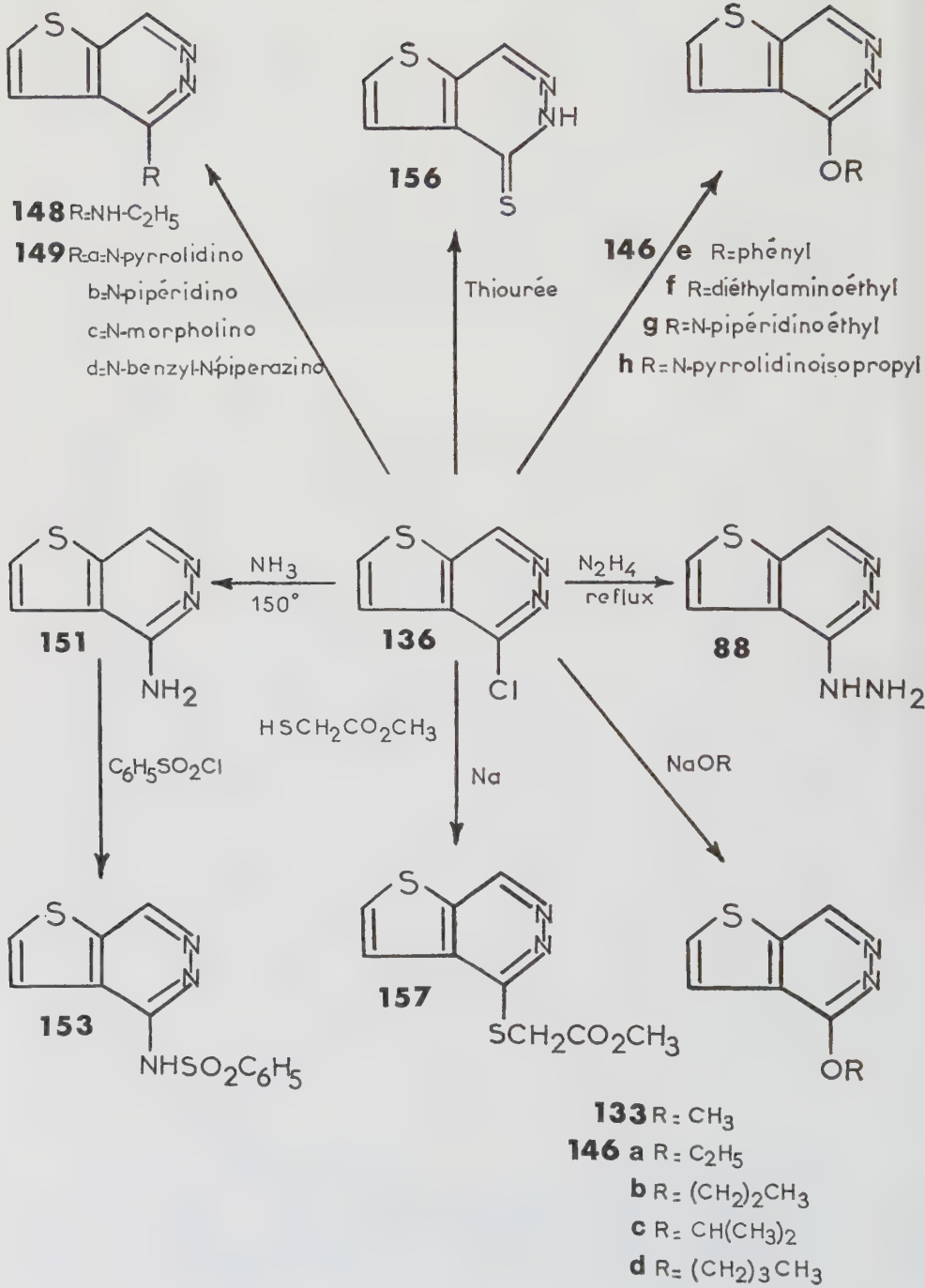

OR
S
145 R=CH3
– a R=C2H5
– b R=C6H5
– c R=(CH2)2N(CH3)2
R
147 a R=pyrrolidino
– b R=pipéridino
– c R=morpholino
– d R=N-butyl-N'-pipérazino
– e R=N-carbéthoxy-N'-pipérazino
NH2
150
NH3
150°
Cl
134
N2H4
reflux1h
NH-NH2
87
NHSO2C6H5
152
thiourée
S
NH
155
HSCH2CO2CH3
Na
T.H.F
SCH2CO2CH3
158
NH2-NH2
SCH2CONHNH2
159
Cl
135
CH3
N2H4
reflux 6h
NH-NH2
154
CH3

TABLEAU N° 32


148 R=NH-C2H5
149 R=a:N-pyrrolidino
b:N-pipéridino
c:N-morpholino
d:N-benzyl-N-piperazino
156
Thiourée
146 e R=phényl
f R=diéthylaminoéthyl
g R=N-pipéridinoéthyl
h R=N-pyrrolidinoisopropyl
NH3
150°
151
NH2
136
Cl
N2H4
reflux
88
NHNH2
C6H5SO2Cl
HSCH2CO2CH3
Na
NaOR
153
NHSO2C6H5
157
SCH2CO2CH3
OR
133 R = CH3
146 a R = C2H5
b R = (CH2)2CH3
c R = CH(CH3)2
d R = (CH2)3CH3

4. Réactions des dichlorothiénopyridazines.

Comme les monochlorothiéno [2,3-d] pyridazines, les dichloro-1,4 thiéno [2,3-d] et [3,4-d] pyridazines **138** et **140** se prêtent aux attaques nucléophiles ; bien que quelques dérivés disubstitués aient été isolés dans quelques cas, le plus souvent les réactions s'arrêtent au stade de la monosubsititution. Le premier groupement introduit : éther-oxyde, hydrazine ou amine défavorisant par effet + M une seconde substitution.

Avec la dichloro-1,4 thiéno [3,4-d] pyridazine **140** l'aniline donne le dérivé dianilino **160** ; par contre le méthylate de sodium, l'hydrazine et la β-diéthylaminoéthylamine donnent des dérivés monosubstitués **161** **162** et **163**.

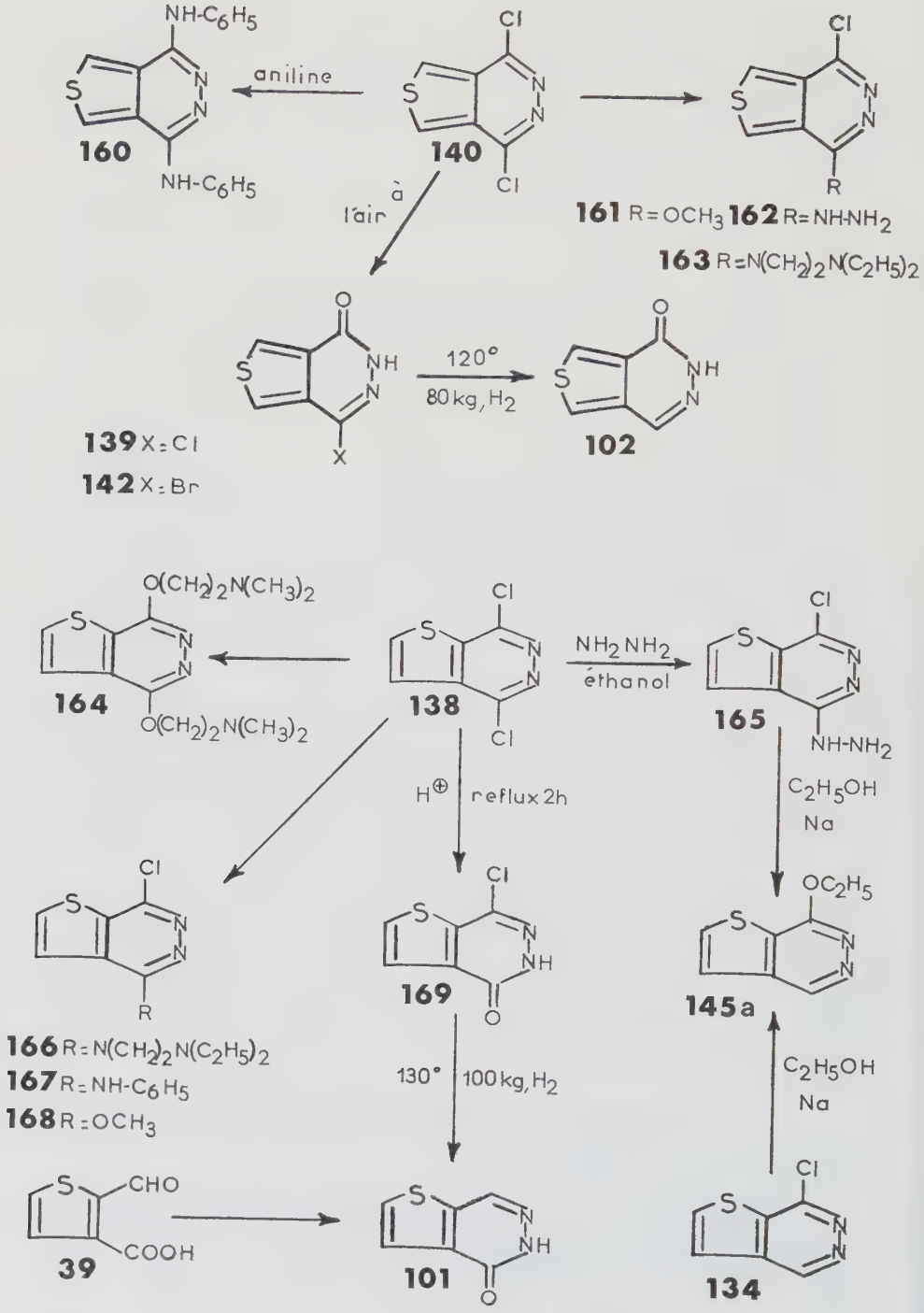
La dichloro-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine conduit avec le β-diméthylaminoéthylate de sodium au dérivé disubstitué **164** mais avec l'hydrazine, la β-diéthylaminoéthylamine, l'aniline et le méthylate de sodium elle conduit à des dérivés monosubstitués **165**, **166**, **167** et **168** de structure non univoque. Le lieu de l'attaque nucléophile a été déterminé en prenant comme modèle la chloro-1 hydrazino 4 thiéno [2,3-d] pyridazine **165**. Comme nous l'indiquons plus loin, l'élimination du groupe hydrazine des hydrazinothiénopyridazines est réalisable par chauffage dans l'éthanol avec l'éthylate de sodium. Effectuée sur le dérivé **165** cette réaction provoque aussi le remplacement du chlore par un groupe éthoxy pour aboutir à l'éther-oxyde **145 a** dont le point de fusion et le spectre IR sont identiques à ceux du produit obtenu par action de l'éthylate de sodium sur la chloro-1 thiéno [2,3-d] pyridazine. La substitution préférentielle du chlore en 4 est sans doute en rapport avec la basicité légèrement plus grande de l'azote en 3 déjà signalée. Tableau 33.

Comme nous l'avons vu la dichloro-1,4 thiéno [3,4-d] pyridazine s'hydrolyse facilement à l'air en dérivé monochloré ; la dichloro-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine est par contre beaucoup plus stable et ne s'hydrolyse en chloro-1 oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **169** qu'après chauffage au reflux pendant 2 heures dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. La structure du dérivé **169** est prouvée par deshalogénation catalytique en présence de nickel de Raney qui conduit à l'oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **101** dont le spectre IR et le point de fusion sont identiques à ceux du dérivé univoque résultant de la cyclisation de l'hydrazine avec le formyl-2 carboxy-3 thiophène. La déshalogénation des chloro-4 et bromo-4 oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazines **139** et **142** aboutit à l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazine **102**. Ces réductions sont faites dans des conditions assez drastiques (entre 100° et 130° sous 60 à 100 kg d'hydrogène) et plusieurs faits sont à remarquer :

1) Le cycle thiophénique résiste à l'action désulfurante du Nickel de Raney et la molécule ne subit aucune hydrogénation même partielle, ce qui indique une forte aromacité.

2) Dans des conditions analogues, les chloro et les dichlorothiénopyridazines ne sont pas déshalogénées alors que les oxochlorothiénopyridazines le sont, la moins grande aromaticité de ces dernières étant sans doute la cause de cette différence.

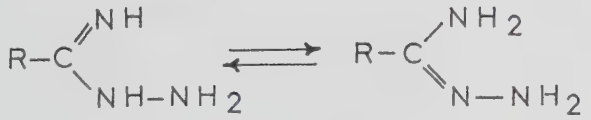
TABLEAU N° 33


NH-C6H5
aniline
160
NH-C6H5
140
Cl
Cl
à l'air
161 R=OCH3
162 R=NH-NH2
163 R=N(CH2)2N(C2H5)2
120°
80kg, H2
139 X=Cl
142 X=Br
102
O(CH2)2N(CH3)2
164
O(CH2)2N(CH3)2
138
NH2NH2
éthanol
165
NH-NH2
H⊕ reflux 2h
C2H5OH
Na
OC2H5
145a
166 R=N(CH2)2N(C2H5)2
167 R=NH-C6H5
168 R=OCH3
169
130° 100kg, H2
C2H5OH
Na
CHO
COOH
39
101
134

5. Synthèse de la diamino 1-4 thiéno [2,3-d] pyridazine.

La réaction de l'hydrazine avec la dichloro-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine ainsi d'ailleurs qu'avec son analogue dibromé **141** ne donnant que des monohydrazino-4 thiénopyridazines (dérivés **165** et **170**) nous avons tenté de préparer la dihydrazino-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine en vue d'une étude pharmacologique, à partir du dicyano-2,3 thiophène **43**. En effet certains o-dinitriles aromatiques et la dicyano-2,3 pyridine sont cyclisables par l'hydrazine en dihydrazinopyridazines condensées (99) : le dinitrile o-phtalique donne ainsi la dihydrazino-1,4 phtalazine. La réaction du dicyano-2,3 thiophène avec l'hydrazine, faite dans l'éthanol au reflux, réalise bien une cyclisation en thiénopyridazine, mais elle aboutit à la diamino-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **171**. La structure de cette diamine a été établie par formation de deux dérivés caractéristiques : un composé dibenzoylé et un composé triacétylé. D'autre part le spectre IR présente les bandes caractéristiques des amines primaires et le spectre de RMN contient deux massifs de deux protons chacuns à 5,75 ppm et 5,95 ppm qui disparaissent par échange isotopique avec l'eau lourde. Une réaction analogue conduisant à la diamino-1,4 pyrazino [2,3-d] pyridazine a été décrite récemment (19). Dans le but d'éclairer le mécanisme de cette cyclisation, nous avons tenté d'isoler des intermédiaires éventuels (cyano-hydrazidine ou dihydrazidine par exemple). En opérant en solution dans l'éther éthylique avec un seul équivalent d'hydrazine et dans des conditions très douces, on isole un faible pourcentage d'un produit jaune pâle fondant à 170°. Le spectre IR de ce composé montre la disparition de l'une des 2 bandes nitrile (à 2 230 cm-1) du dicyano-2,3 thiophène et l'apparition de bandes à 1 660, 3 180 et 3 360 cm-1, ce qui semble indiquer la présence d'un ou plusieurs groupements NH_2. Figures XXII, XXIII et XXIV. Nous n'avons malheureusement pas obtenu d'analyse de ce dérivé, car les recristallisations dans le méthanol provoquent malgré toutes les précautions sa transformation en diamino-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine. Nous avons attribué à cet intermédiaire la structure **171 a** en fonction de la réactivité généralement plus grande des groupements substitués en 2 dans le thiophène.

D'autre part, il semble que, d'après les travaux de Pinner (102) et Baccar (103) le groupement hydrazidine qui est tautomérisable présente plutôt la structure B.



A B

FIGURE XXII

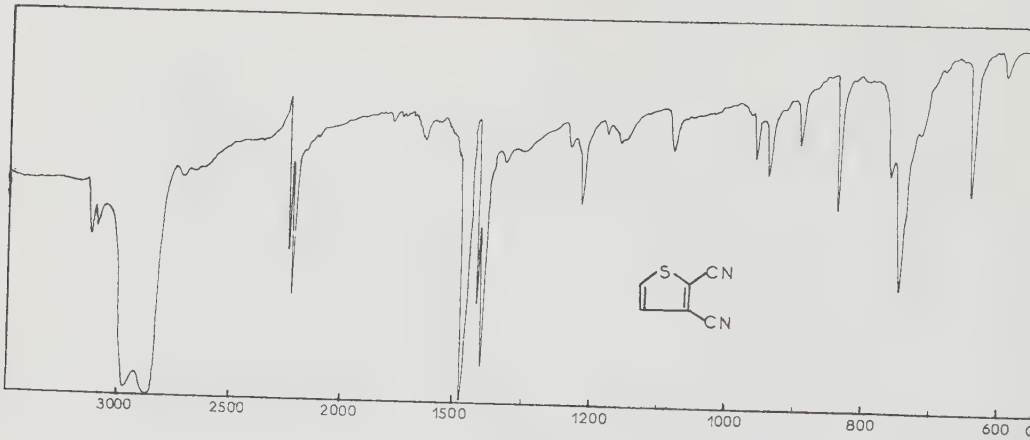


FIGURE XXIII

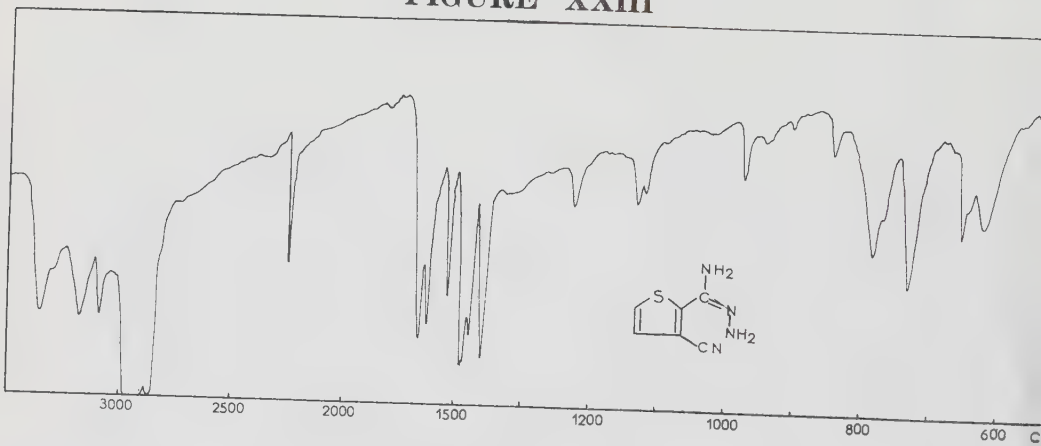
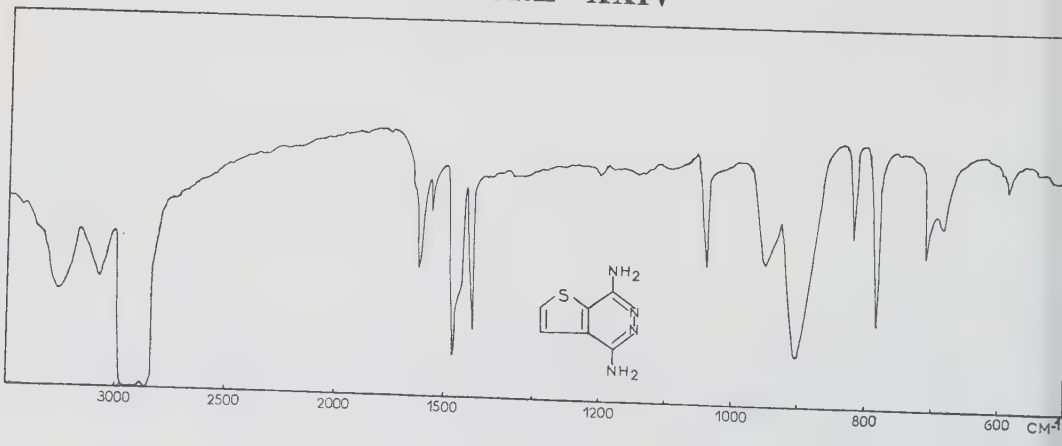
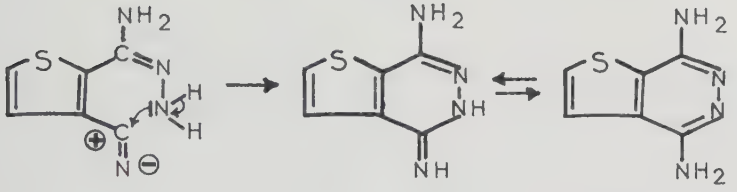


FIGURE XXIV



Le mécanisme de la cyclisation peut donc s'envisager comme une attaque intramoléculaire du carbone positif du groupement nitrile par l'azote terminal du radical = N - NH_2. On aboutit ainsi après déplacement d'un proton à une forme imino-amine tautomérisable en diamino-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine.



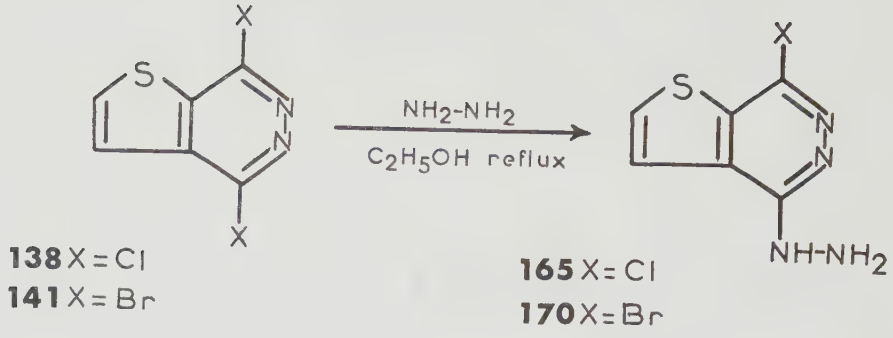
Ce mécanisme a été prouvé récemment par Robba et Zaluski (104) qui ont préparé à partir du dicyano-2,3 furanne **172** la diamino-1,4 furo [2,3-d] pyridazine **174** en isolant un composé intermédiaire nitrile-hydrazidine **173** cyclisable par simple chauffage en dérivé diaminé. Tableau 34.

Nous vous proposons d'étudier ultérieurement :

1) Si cette réaction est applicable à d'autres o-dinitriles aliphatiques et aromatiques.

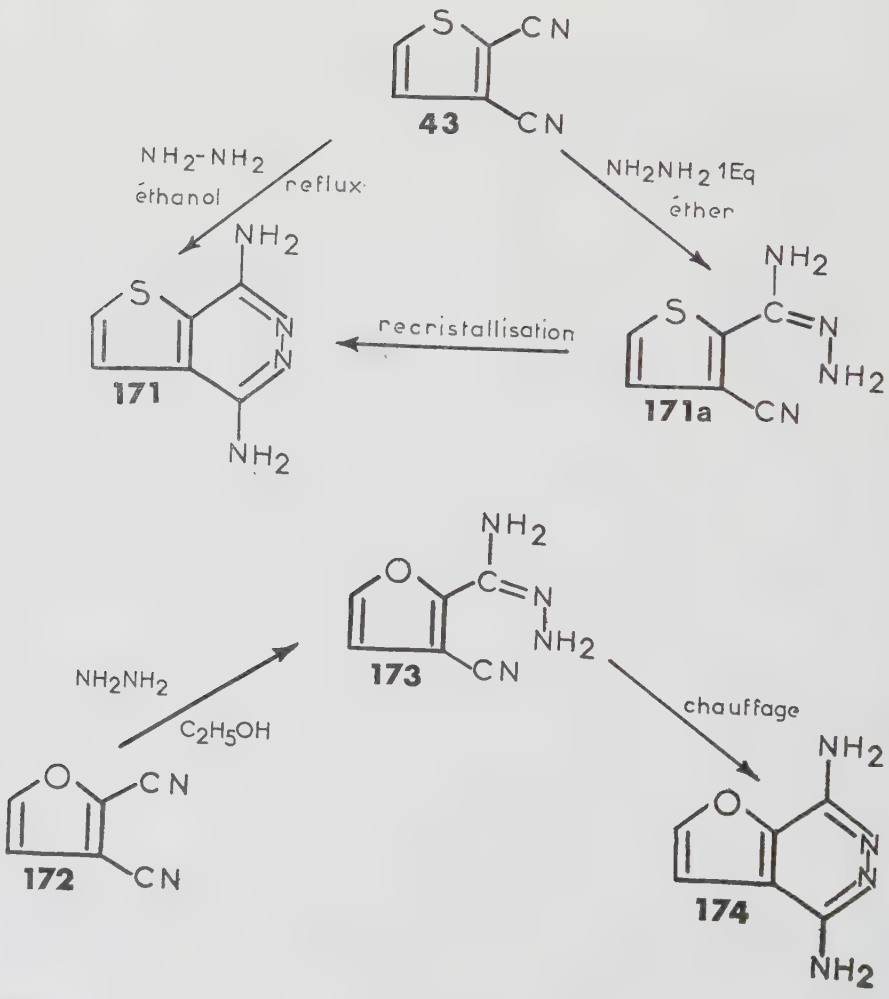
2) Si le mécanisme proposé peut être étendu à ces éventuelles cyclisations.

TABLEAU N° 34



138 X = Cl
141 X = Br

165 X = Cl
170 X = Br



3) Synthèse et propriétés des mercaptothiénopyridazines

La réaction de la thiourée avec les monochloro-1 et -4 thiéno [2,3-d] pyridazines conduit à des dérivés présentant la tautomérie thiolactime-thiolactame **155** et **156**. Les spectres IR, faits en KBr et dans le nujol, indiquent qu'à l'état solide les formes dihydrothiénopyridazines-thiones sont prépondérantes ; ils ne montrent pas de bandes thiols vers 2 550 - 2 600 cm^{-1} mais on y relève une bande thione très forte vers 1 230 - 1 240 cm^{-1}, ainsi qu'une bande NH vers 3 170 - 3 200 cm^{-1}. Les spectres de RMN sont aussi en faveur de cette structure : on y relève ainsi que pour les oxodihydrothiénopyridazines **100** et **101** une variation très forte vers les champs forts du déplacement chimique des protons pyridaziniques 1 et 4. Tableau 28. Cependant par dissolution en milieu alcalin et attaque avec des réactifs électrophiles, on déplace l'équilibre en faveur des formes thiolactimes pour aboutir à des mercaptothiénopyridazines. Dans des conditions analogues, nous avons vu que les oxodihydrothiénopyridazines réagissent sous la forme lactame pour conduire à des oxodihydrothiénopyridazines N-substituées.

Les méthyl-, éthyl- et benzylmercapto-1 et -4 thiéno [2,3-d] pyridazines **175** et **176** sont obtenues par action des sulfates d'alcoyle et du chlorure de benzyle : la N-morpholinoéthylmercapto-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **177** est préparée avec le N-morpholino-2 chloro-1 éthane.

Par ébullition dans une solution de soude 2 N, l'acide monochloracétique donne les carboxyméthylmercapto-1 et 4 thiéno [2,3-d] pyridazines **178** et **179**. L'acrylonitrile conduit aux β-cyanoéthylmercapto-1 et 4 thiéno [2,3-d] pyridazines **180** et **181**.

La structure des mercaptothiénopyridazines **175**, **176**, **177**, **178**, **179**, **180** et **181** est établie par les faits suivants. La synthèse univoque des acides thiénopyridazinylmercaptoacétiques **178** et**179** a été faite à partir des chlorothiénopyridazines **134** et **136**.

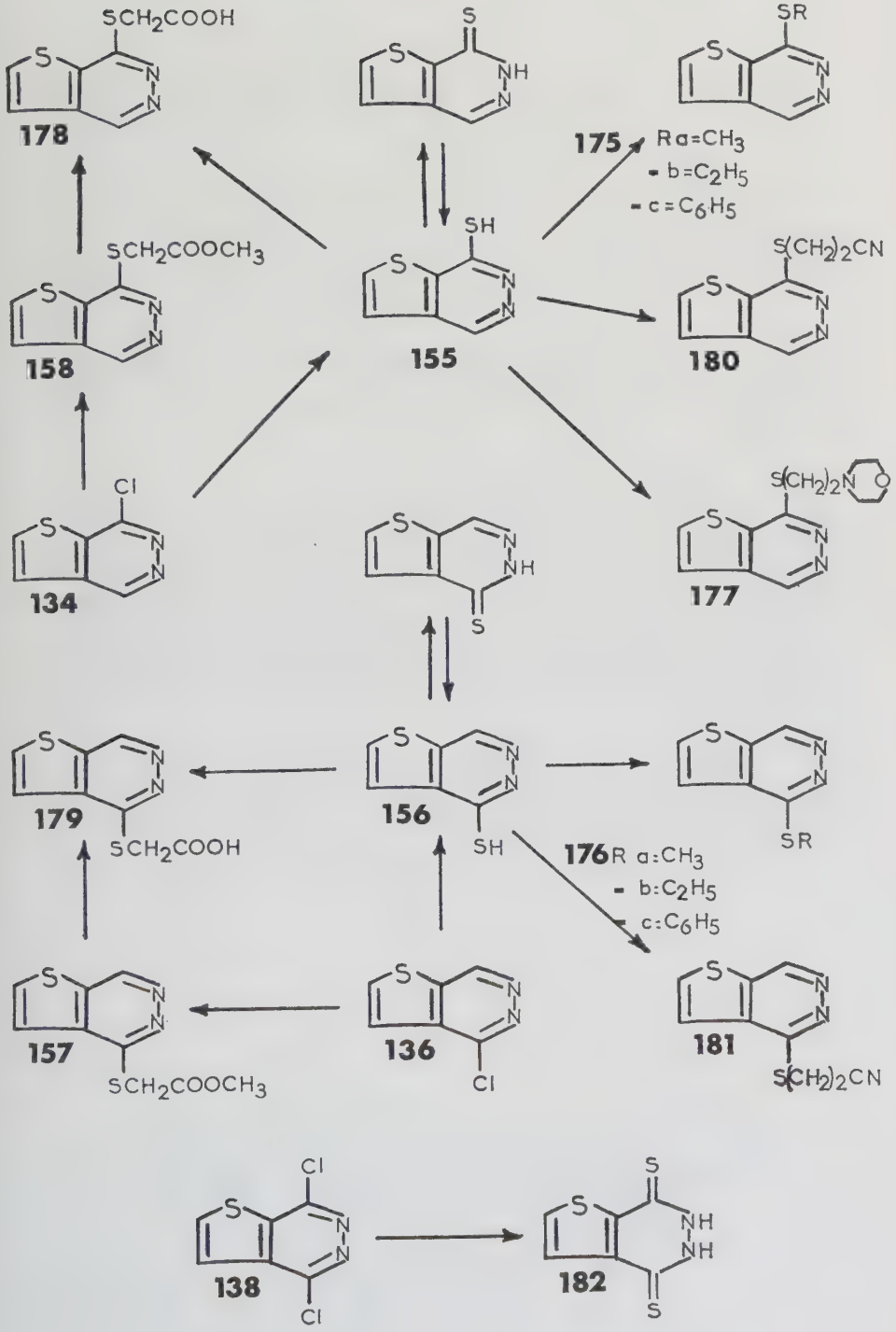
Par action du thioglycolate de méthyle sodé on obtient les esters méthyliques **157** et **158** qui sont saponifiés par la soude. Les points de fusion et les spectres IR des acides ainsi préparés sont identiques à ceux des acides obtenus à partir des dihydrothiénopyridazine-thiones et de l'acide monochloracétique. D'autre part, les spectres IR des dérivés **175** à **181** ne présentent pas de bandes thiones vers 1 200 cm-1. Enfin l'étude des spectres de RMN de deux produits pris comme modèles, les méthylmercapto-1 et -4 thiéno [2,3-d] pyridazines **175 a** et **176** a montre une faible variation des déplacements chimiques des protons pyridaziniques 1 et 4 par rapport à ceux de la thiénopyridazine non substituée, ce qui est en faveur des structures hétérocycliques complètement aromatiques. Tableau 28. Plus encore que dans le cas de tautomérie lactame-lactime, l'étude des spectres de RMN jointe à celle des spectres IR permet la détermination de la structure des mercaptothiénopyridazines substituées.

En effet du fait de recouvrement fréquent dans la région entre 1 100 et 1 300 cm^{-1}, l'attribution de la bande thione est souvent délicate (105)

Chauffée à reflux pendant 6 h dans une solution d'éthanol en présence d'un excès de thiourée, la dichloro-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **138** fournit la tétrahydro-1,2,3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine dithione **182**. Tableau 35.

Le fait que les subsitutions électrophiles des thiones aboutissent à des dérivés S-substitués alors que dans des conditions analogues les oxodihydrothiénopyridazines fournissent des dérivés N-substitués peut trouver une explication dans une étude récente de Berthod et Pullman (106). Ces auteurs ont en effet constaté par examen des charges nettes des molécules contenant un groupement C = S ou C = O, que dans certains cas le soufre apparaît plus négativement chargé que l'oxygène et que dans tous les cas le groupe N-H adjacent à la double liaison C = X apparaît plus positivement chargé lorsque X = S que lorsque X = O.

TABLEAU N° 35

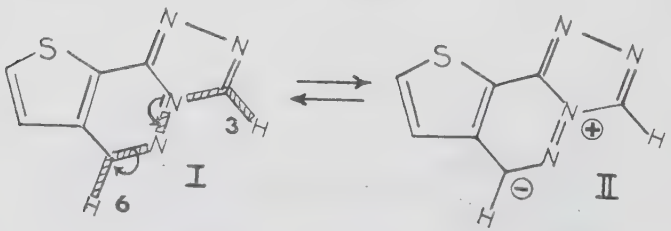

SCH2COOH
178
S
NH
SR
175
Ra=CH3
- b=C2H5
- c=C6H5
SH
155
SCH2COOCH3
158
S(CH2)2CN
180
Cl
134
S(CH2)2N O
177
NH
S
179
SCH2COOH
156
SH
SR
176R a:CH3
- b:C2H5
- c:C6H5
157
SCH2COOCH3
136
Cl
181
S(CH2)2CN
Cl
138
Cl
S
NH
NH
182
S

4) Réactions des hydrazinothiénopyridazines

Les hydrazino-1 et -4 thiéno [2,3-d] pyridazines **87** et **88** se caractérisent par une élimination facile du groupe hydrazine et par la possibilité d'accoler un cycle azoté à la thiénopyridazine. Le benzaldéhyde et l'acétone se condensent facilement pour donner les hydrazones **183** à **186**. Par contre les acides aliphatiques conduisent à des dérivés non attendus. En opposant les hydrazinothiénopyridazines aux acides formique, acétique et propionique nous pensions aboutir à des acylhydrazinothiénopyridazines. Chauffée 2 heures au reflux dans l'acide propionique, l'hydrazino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine ne donne qu'un propionate. Chauffées au reflux dans l'acide formique et dans l'acide acétique ou dans la pyridine avec le chlorure d'acétyle, les hydrazinothiénopyridazines **87** et **88** sont cyclisables en triazolothiénopyridazines : s-triazolo [1,2-b] thiéno [2,3-d] pyridazines **190** et **192**, s-triazolo [2,1-f] thiéno [2,3-d] pyridazines **191** et **193**.

La connaissance des déplacements chimiques et des constantes de couplage de la thiéno [2,3-d] pyridazine permet d'attribuer les signaux des protons des triazolothiénopyridazines. On constate que les pics de résonance des protons du cycle triazole se trouvent à des champs faibles et que les protons du cycle diazinique subissent un blindage de l'ordre de -0,60 ppm par rapport à la thiéno [2,3-d] pyridazine. Ces différentes constatations permettent de penser qu'il existe une bonne délocalisation électronique entre les trois cycles qui sont vraisemblablement coplanaires.

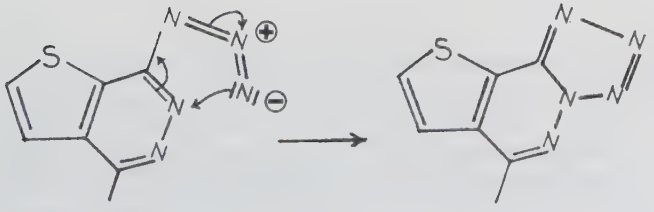
Le blindage du proton diazinique pourrait s'expliquer par la participation à l'aromaticité des triazolothiénopyridazines d'un poids important de forme ionique II avec augmentation de la densité électronique sur le carbone portant le proton diazinique.



On constate en effet que le blindage du proton diazinique est sous la dépendance de l'effet d'un substituant introduit sur le cycle triazole. Ainsi dans la méthyl-3 s-triazolo [1,2-b] thiéno [2,3-d] pyridazine **192** le signal du proton diazinique se trouve à 9,03 ppm (effet + I du méthyle) alors qu'on l'observe à 9,12 ppm dans le dérivé non substitué. Dans les tétrazolothiénopyridazines on constate un effet similaire de blindage des protons diaziniques.

D'autre part, on remarque qu'il n'existe pas de constante de couplage entre les protons 3 et 6 et 1 et 4 qui sont séparés par cinq laisons dans les dérivés **190** et **191**. Ce fait est en bon accord avec l'absence de couplage lointain entre des protons de cycle accolés possédant une disposition cis-trans (structure I).

Essayée avec deux autres réactifs, le chloroformiate d'éthyle et l'acide cyanique, la cyclisation en triazolothiénopyridazine n'a pas abouti ; par chauffage au reflux de l'hydrazine avec le chloroformiate d'éthyle ; on arrive à la N,N- (ou N,N') dicarbéthoxydrazino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **187**. Le chauffage à 95° des hydrazines **87** et **88** avec le cyanate de potassium en milieu chlorhydrique conduit aux thiéno [2,3-d] pyridazinyl semicarbazides **188** et **189**. Traitées à la température ambiante par le nitrite de sodium en milieu acétique, les hydrazines **87** et **88** se prêtent encore à la formation d'un cycle supplémentaire pour donner la tétrazolo [1,5-d] thiéno [2,3-d] pyridazine **194** et la tétrazolo [5,1-f] thiéno [2,3-d] pyridazine **195**. Leurs spectres IR et de RMN sont identiques à ceux des tétrazoles résultant de l'attaque par l'azoture de sodium des chloro-1 et chloro-4 thiéno [2,3-d] pyridazines. En effet l'attaque de ces derniers par l'azoture de sodium ne produit pas les azides attendus, mais les tétrazolothiénopyridazines **194** et **195**. Les spectres IR de ces dérivés (en KBr ou dans le nujol) sont dépourvus de bandes d'absorption du groupement azide vers 2 100 - 2 200 cm-1 ce qui confirme leur structure de tétrazoles. Il semble que la cyclisation des formes azides qui s'effectue par un mécanisme de transfert électronique (107) soit facilitée par la plus grande stabilité de la forme tétrazole par rapport à la forme azide.



Il faut remarquer que dans tous les spectres IR des triazolo et tétrazolo-thiéno [2,3-d] pyridazines on observe deux fortes bandes d'absorption vers 1 530 et 1 620 cm^{-1}, alors qu'apparaissaient seulement deux très légers pics à 1 530 et 1 565 cm^{-1} dans le spectre de la thiéno [2,3-d] pyridazine. L'apparition de ces fortes bandes d'absorption dans les dérivés tricycliques est sans doute en relation avec la présence de plusieurs liaisons -N = N-. Figure XXV.

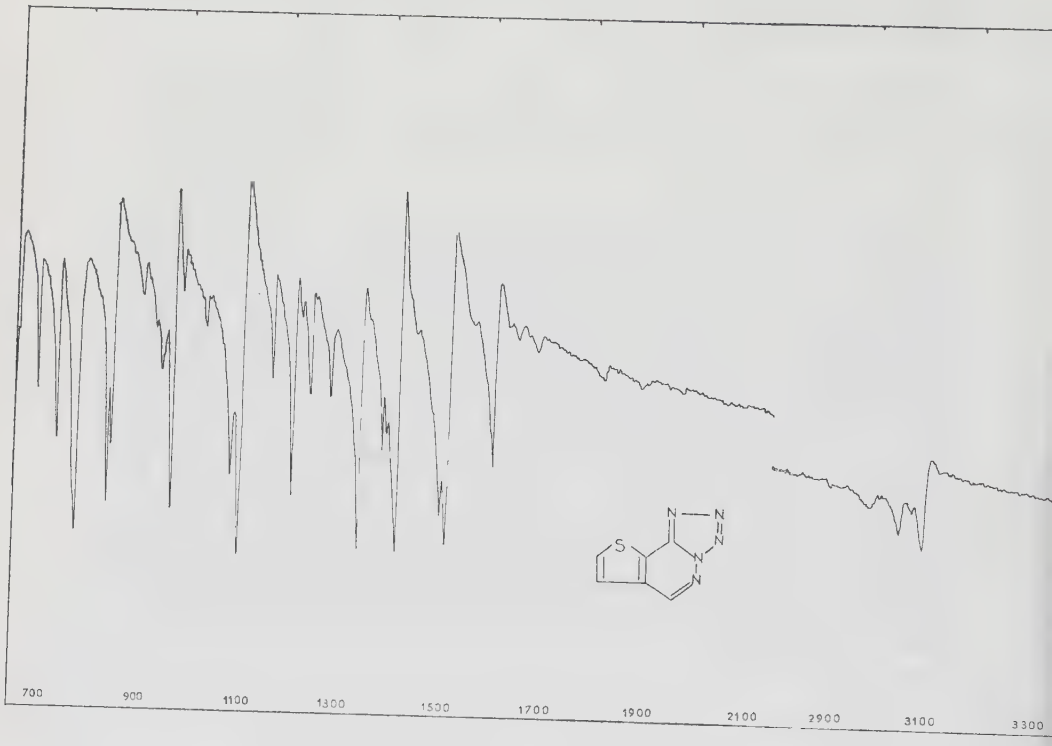


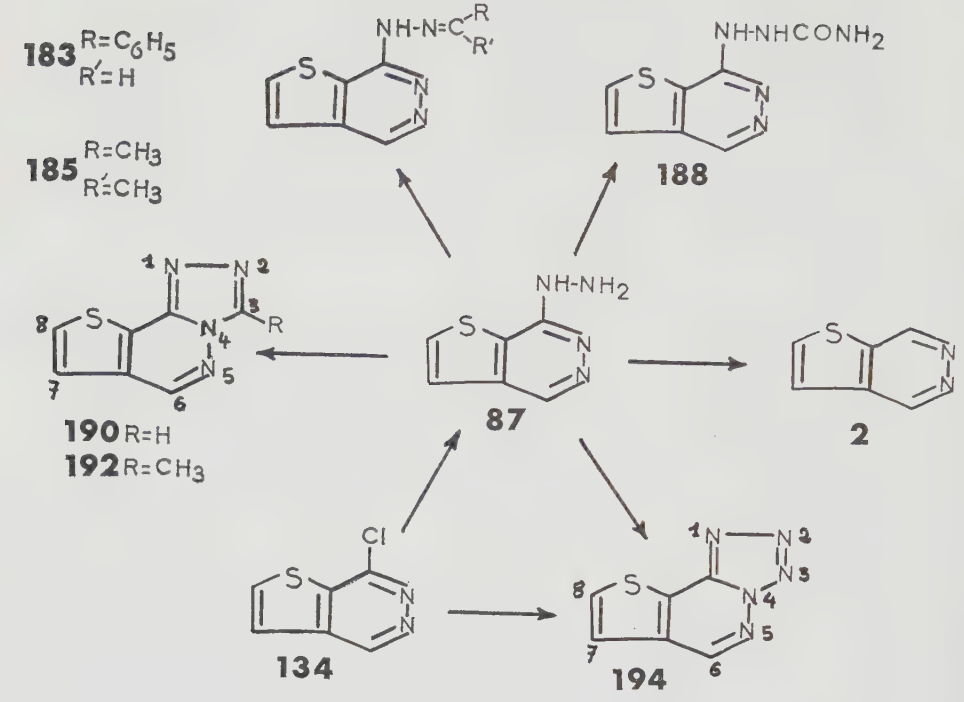
FIGURE XXV

Par ailleurs la mobilité du groupe hydraziné des dérivés **87** et **88** est à noter : l'hydrazine **88** s'hydrolyse facilement en oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine **101** ; mais surtout l'élimination du groupe hydraziné et son remplacement par un hydrogène sont possibles dans des conditions relativement douces. La réaction se fait avec de bons rendements par chauffage au reflux avec l'éthylate de sodium dans l'éthanol.

Ainsi les hydrazino-1 et -4 thiéno [2,3-d] pyridazines **87** et **88** sont transformées en thiéno [2,3-d] pyridazine ; l'hydrazino-1 méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **154** donne la méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **91**, le dérivé **165**, l'éthoxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine **145 a**. Dans une étude récente Albert a étudié des réactions de deshydrazination dans de nombreux hétérocycles en particulier azotés (108). Il a d'autre part, augmenté le rendement de certaines de ces réactions en utilisant un barbotage d'oxygène au sein du milieu. Toutefois le mécanisme de cette réaction n'est pas expliqué et il serait intéressant de connaître en particulier la structure des produits intermédiaires éventuels et la nature des gaz qui pourraient se former (N_2, NH_3).

En effet l'extension de cette méthode simple permet de remplacer avec de bons rendements un halogène peu mobile par un hydrogène et ce, dans des hétérocycles, ou la réduction des dérivés halogénés par le mélange phosphore, acide iodhydrique ou par catalyse n'aboutissait qu'à de faibles rendements ou même à un échec. De plus, cette méthode douce permet de remplacer un atome d'halogène sans réduire certains groupements sensibles à l'hydrogénation (groupements nitrés, cétoniques).

TABLEAU N° 36


183 R=C6H5 R'=H
185 R=CH3 R'=CH3
NH-N=C(R)(R')
NH-NHCONH2
188
NH-NH2
87
2
190 R=H
192 R=CH3
Cl
134
194

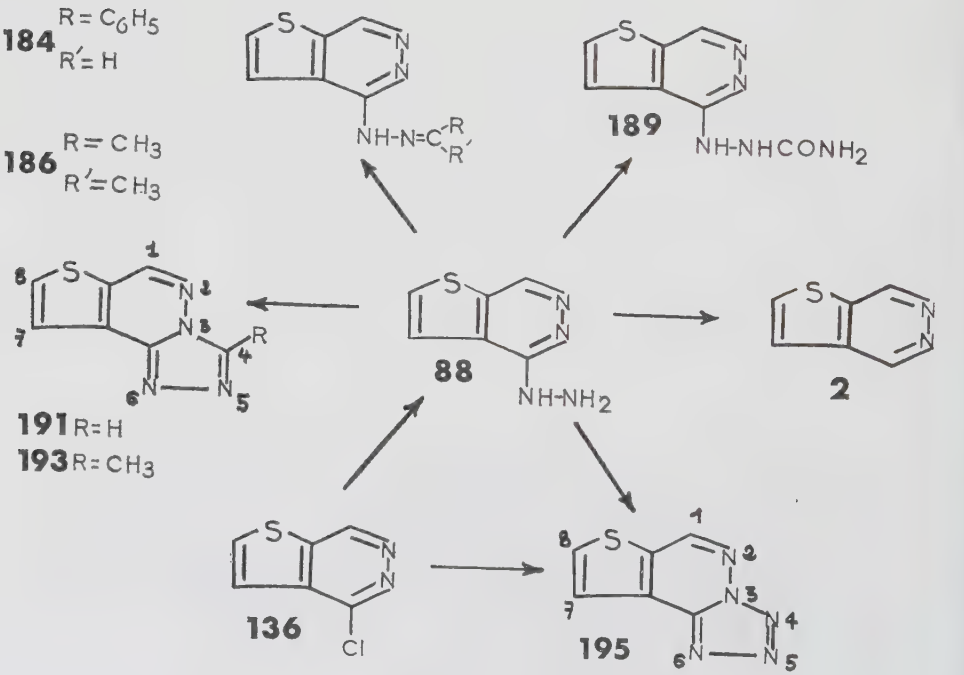

184 R=C6H5 R'=H
186 R=CH3 R'=CH3
NH-N=C(R)(R')
189
NH-NHCONH2
88
NH-NH2
2
191 R=H
193 R=CH3
136
Cl
195

TABLEAU N° 37

N°s	Protons thiophéniques		Protons diaziniques		Protons du triazole	Substituants
	α	β				
2	$(H_6) = 8,28$	$(H_5) = 7,70$	$(H_1) = 9,90$	$(H_4) = 9,67$	—	—
190	$(H_8) = 8,21$	$(H_7) = 7,85$	—	$(H_6) = 9,12$	$(H_3) = 9,66$	—
191	$(H_6) = 8,52$	$(H_7) = 8,08$	$(H_1) = 9,28$	—	$(H_4) = 9,65$	—
192	$(H_8) = 8,11$	$(H_7) = 7,76$	—	$(H_6) = 9,03$	—	$CH_3 = 2,74$
194	$(H_6) = 8,46$	$(H_7) = 8,00$	—	$(H_6) = 9,44$	—	—
195	$(H_8) = 8,70$	$(H_7) = 8,23$	$(H_1) = 9,64$	—	—	—

Déplacements chimiques δ en ppm des protons de la thiéno [2,3-d] pyridazine et de triazolo- et tétrazolo thiéno [2,3-d] pyridazines dans le DMSO deutérié.

PARTIE EXPERIMENTALE

— Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne.

— Les spectres IR sont faits en KBr ou dans le nujol sur UNICAM SP 100 ou sur PERKIN-ELMER 337.

— Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été mesurés sur un appareil VARIAN A-60 en solution dans $CDCl_3$ sauf indication contraire. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ (ppm) par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme étalon interne de référence. Les constantes de couplage sont exprimées en c/s.

— Les spectres UV ont été déterminés dans les solvants indiqués à l'aide d'un spectrophotomètre UNICAM SP 800.

— Les réactions faisant intervenir les organolithiens sont faites sous azote en milieu anhydre.

1) DERIVES THIOPHENIQUES CARBONYLES

Diformyl-2,3 thiophène 58

Méthode A : A une solution de n-butyllithium préparée avec 8,10 g (1,35 at.) de lithium et 80 g (0,58 mole) de bromure de n-butyle dans 350 ml d'éther éthylique, on ajoute à — 60° en 30 mn une solution de 32,6 g (0,20 mole) de bromo-3 thiophène dans 60 ml d'éther ; on agite pendant 50 mn et ajoute en 2 h une solution de 45,8 g (0,63 mole) de diméthylformamide dans 220 ml d'éther ; on laisse pendant 15 h à — 50°, élève la température à — 30° progressivement en 3 h puis hydrolyse ; on décante l'éther, acidifie la phase aqueuse et extrait à l'éther ; on réunit les phases éthérées, chasse le solvant et rectifie sous vide. p = 11,2 g (0,08 mole) $Eb_{0,2}$ = 90-95°. Rdt = 40 % ; cristaux blancs, F = 78°, soluble dans l'éther éthylique, le chloroforme, l'éthanol, sublimable à 80° sous 0,1 mm.

Analyse $C_6H_4O_2S$: Calc. % : C 51,41 H 2,87 S 22,87
Tr. : 51,37 2,80 22,94

Spectre IR (KBr) : bandes CO à 1 685 et 1 658 cm^{-1}, bandes à 1 522, 1 440, 1 400, 1 232, 1 203, 970, 835, 755 et 668 cm^{-1}.

bis semi-carbazone : cristaux jaunes, F = 290° (eau + éthanol).

Méthode B : On ajoute à — 20° une solution de 26 g (0,107 mole) de dibromo-2,3 thiophène dans 50 ml d'éther éthylique à 175 ml d'une solution éthérée de n-butyllithium préparée avec 44 g (0,32 mole) de bromure de n-butyle et 4,4 g (0,63 at.) de lithium. On agite pendant 2 h, ajoute une solution de 19 g (0,26 mole) de diméthylformamide dans 100 ml d'éther et agite 30 mn à — 10°. On hydrolyse et extrait à l'éther. Le solvant est éliminé et l'huile résiduelle est rectifiée sous 0,2 mm. On sépare : 1) une fraction de tête $Eb_{0,2}$ = 40-85° qui distillée à nouveau fournit du formyl-2 bromo-3 thiophène, Eb_3 = 90°, litt. (43), Eb_{10} = 113-115°. 2) une deuxième fraction, $Eb_{0,2}$ = 90-105° contenant le diformyl-2,3 thiophène p = 3 g (0,021 mole), Rdt = 20 % après redistillation, spectre IR identique au dérivé obtenu par la méthode A.

Diformyl-2,5 bromo-3 thiophène 60

On ajoute à — 20° une solution de 26 g (0,107 mole) de dibromo-2,3 thiophène dans 50 ml d'éther éthylique à une solution de n-butyllithium dans 200 ml d'éther obtenue avec 4,4 g (0,63 at.) de lithium et 44 g (0,32 mole) de bromure de n-butyle. Après 2 h d'agitation et addition d'une solution de 19 g (0,26 mole) de diméthylformamide dans 100 ml d'éther, on chauffe à reflux 1 h ; on hydrolyse et extrait à l'éther ; on chasse le solvant et distille sous 15 mm ; les fractions de tête contiennent du formyl-2 bromo-3 thiophène et du diformyl-2,3 thiophène ; la fraction de queue qui distille entre 130 et 155° est recristallisée dans l'éther éthylique; cristaux blancs, F = 118°, sublimable à 110° sous 0,1 mm, p = 8,24 g (0,037 mole). Rdt = 35 %.

Analyse $C_6H_3BrO_2S$:
Calc. % : C 32,89 H 1,38 Br 36,48 S 14,63
Tr. : 33,06 1,31 36,31 14,72.

Spectre IR (nujol) : bandes CO à 1 695 et 1 670 cm^{-1}, bandes à 1 520, 1 318, 1 200, 1 135, 855, 735 et 705 cm^{-1}.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : signaux à 7,75 ppm (proton thiophénique en 4), à 9,94 et 10,03 ppm (protons aldéhydiques).

Formyl-2 iodo-3 thiophène 63

Une solution de n-butyllithium dans 50 ml d'éther éthylique est préparée avec 2,35 g (0.338 at.) de lithium et 23,3 g (0,17 mole) de bromure de n-butyle ; on ajoute à — 40° une solution de 19 g (0,056 mole) de diiodo-2,3 thiophène dans 50 ml d'éther, agite pendant 2 h, ajoute une solution de 10,5 g (0,14 mole) de diméthylformamide dans 20 ml d'éther et agite 1 h à — 40°; on hydrolyse et extrait à l'éther; le solvant est éliminé et le résidu est recristallisé dans l'éther. Cristaux blancs, F = 81-82°, soluble dans le benzène, sublimable à 80° sous 0,1 mm, p = 8,07 g (0,034 mole). Rdt = 60 %.

Analyse C_5H_3IOS :

Calc. % : C 25,26 H 1,26 I 53,34 S 13,41
Tr. : 25,46 1,29 53,28 13,35.

Diformyl 2,3 bromo-4 thiophène 61

Une solution de 30,5 g (0,126 mole) de dibromo-3,4 thiophène dans 50 ml d'éther éthylique est ajoutée à —40° à une solution de n-butyl lithium dans 200 ml d'éther obtenue avec 8,3 g (1,19 at.) de lithium et 82 g (0,598 mole) de bromure de n-butyle ; après 2 h d'agitation on ajoute une solution de 36,5 g (0,5 mole) de diméthylformamide dans 50 ml d'éther et agite 3 h à — 30° ; on hydrolyse et extrait à l'éther ; on chasse le solvant et distille. Eb_{17} = 140-145° ; cristaux jaunes, F = 117°, soluble dans le chloroforme et l'éthanol, sublimable à 110° sous 0,1 mm. p = 5,52 g (0,025 mole), Rdt = 20 %.

Analyse $C_6H_3BrO_2S$:

Calc. % : C 32,89 H 1,38 Br 36,48 S 14,63
Tr. : 33,01 1,22 36,62 14,67.

Spectre IR (KBr) : bandes CO à 1 688 et 1 663 cm^{-1}, bandes à 1 496, 1 425, 1 400, 1 355, 1 205, 1 152, 1 032, 880, 800 et 680 cm^{-1}.

Diformyl-3,4 thiophène 62

Une solution de 77,8 g (0,23 mole) de diiodo-3,4 thiophène dans 200 ml d'éther éthylique est ajoutée avec agitation à — 60° à une solution de n-butyllithium préparée avec 9,6 g (1,38 at.) de lithium et 96 g (0,70 mole) de bromure de n-butyle dans 180 ml d'éther éthylique; on agite pendant 1 h puis ajoute en 1 h 30 entre — 60° et — 55° une solution de 42 g (0,575 mole) de diméthylformamide dans 100 ml d'éther. Après 5 h d'agitation à — 40°, on hydrolyse et extrait à l'éther; cristaux blancs, F = 81°, litt. (48), F = 78-80°, cristallisable dans l'éther éthylique, sublimable à 90° sous 0,1 mm, soluble dans le chloroforme, le méthanol et l'éthanol; p = 18,9 g; Rdt = 58,5 %.

Analyse $C_6H_4O_2S$:

Calc. % : C 51,41 H 2,87 S 22,87
Tr. : 51,58 3,02 22,76.

Spectre IR (KBr) : une seule bande CO à 1 678 cm^{-1}, bandes à 1 505, 1 445, 1 162, 875, 835, 818 et 720 cm^{-1}.

Mono dinitro-2,4 phénylhydrazone, cristaux rouges, F = 310° (déc.), cristallisable dans la pyridine.

Analyse $C_{12}H_8N_4O_5S$: Calc. % : N 17,49 S 10,01
Tr. : 17,70 9,69.

Diformyl 2,4 thiophène 64

On ajoute une solution de 5,4 g (0,016 mole) de diiodo-2,4 thiophène dans 20 ml d'éther éthylique à — 30° à une solution de n-butyllithium préparée avec 1 g (0,14 at.) de lithium et 9,85 g (0,072 mole) de bromure de n-butyle ; on agite pendant 2 h puis ajoute une solution de 4,15 g (0,0568 mole) de diméthylformamide dans 10 ml d'éther. Après 3 h d'agitation, on hydrolyse et extrait à l'éther. Cristaux blancs, F = 81°, litt. (53), F = 78,8-79,5°, soluble dans le chloroforme et le méthanol, sublimable à 90° sous 0,1 mm, p = 0,45 g (0,003 mole). Rdt = 20 %.

Analyse $C_6H_4O_2S$:

Calc. % : C 51,41 H 2,87 O 22,83 S 22,87
Tr. : 51,20 2,40 23,00 22,75.

Spectre IR (KBr) : bandes CO à 1 692 et 1 665 cm^{-1}.

Diformyl-2,5 thiophène 65

Une solution de 20 g (0,0595 mole) de diiodo-2,5 thiophène dans 50 ml d'éther éthylique est ajoutée avec agitation à — 55° à une solution de n-butyllithium dans 30 ml d'éther préparée avec 2,47 g (0,356 at.) de lithium et 24,7 g (0,18 mole) de bromure de n-butyle ; on agite 1 h puis ajoute 11,6 g (0,159 mole) de diméthylformamide en solution dans 60 ml d'éther; on agite 15 mn, hydrolyse et extrait à l'éther. Cristaux blancs, F = 114° p = 5,83 g (0,042 mole), Rdt = 70%. Litt. (51) : F = 118°.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 665 cm^{-1}.

Formyl-2 propionyl-3 thiophène 74

Une solution de 10 g (0,0425 mole) d'acétal éthylénique du formyl-2 bromo-3 thiophène dans 25 ml d'éther éthylique est ajoutée à — 55° à une solution de n-butyllithium dans 50 ml d'éther éthylique préparée avec 0,87 g (0,012 at.) de lithium et 8,70 g (0,063 mole) de bromure de n-butyle. On agite pendant 1 h ajoute une solution de 2,61 g (0,047 mole) de propionitrile dans 25 ml d'éther anhydre et agite 1 h à — 10°. On hydrolyse, acidifie, décante l'éther et élimine le solvant; le résidu est joint à la phase aqueuse qui est agitée durant 1 h à la température ambiante.

Le précipité est essoré et recristallisé dans l'éther. Cristaux vert clair, F = 92°, soluble dans le chloroforme et le méthanol, sublimable sous 0,1 mm à 90°, p = 2,86 g (0,017 mole). Rdt = 40 %.

Analyse $C_8H_8O_2S$: Calc. % : 57,11 H 4,79 S 19,06
Tr. : 57,10 4,90 19,16.

Spectre IR (KBr) : bandes CO à 1 685 et 1 662 cm^{-1}.

Méthyl-2 β-thiényl-2 dioxolanne-1,3 66

On chauffe à reflux pendant 5 h un mélange de 41,7 g (0,33 mole) d'acétyl-3 thiophène, de 24 ml (0,43 mole) d'éthylène glycol et de quelques cristaux d'acide p-toluène sulfonique dans 215 ml de benzène; l'eau formée est séparée par azéotropie pendant la réaction. La phase benzénique est lavée avec une solution saturée de carbonate acide de sodium, le solvant est éliminé et le résidu est distillé sous vide, huile incolore, Eb_{18} = 103-105°, p = 45 g (0,265 mole). Rdt = 80 % soluble dans l'éther et l'éthanol.

Analyse $C_8H_{10}O_2S$: Calc. % : C 56,46 H 5,92 S 18,81
Tr. : 56,71 5,88 18,65.

(Formyl-2' thiényl-3')-2 méthyl-2 dioxolanne-1,3 68

Une solution de 20 g (0,117 mole) de méthyl-2 β-thiényl-2 dioxolanne-1,3 dans 50 ml d'éther éthylique est ajoutée à — 20° à une solution de 100 ml de n-butyllithium dans l'éther préparée avec 2,46 g (0,35 at.) de lithium et 24,1 g (0,176 mole) de bromure de n-butyle; on chauffe au reflux pendant 15 mn puis ajoute une solution de 9,35 g (0,128 mole) de diméthylformamide dans 80 ml d'éther après avoir refroidi à — 10°. On agite pendant 4 h en laissant la température remonter à + 15°. On hydrolyse et extrait l'éther. On concentre l'extractum ; une partie du dérivé cristallise ; l'autre partie est obtenue par distillation du résidu d'évaporation des eaux mères. Cristaux blancs, F = 40°, Eb_1 = 120-124°, soluble dans le chloroforme et l'éthanol, p = 16,3 g (0,082 mole), Rdt = 70 %.

Analyse $C_9H_{10}O_3S$: Calc. % : C 54,54 H 5,09 S 16,15
Tr. : 54,50 5,17 16,06

Spectre IR (liquide) : bande CO à 1 671 cm^{-1}.

Formyl-2 acétyl-3 thiophène 69

Une suspension de 5 g (0,025 mole) de (formyl-2' thiényl-3')-2 méthyl-2 dioxolanne-1,3 dans 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 % est agitée pendant 2 h à la température ordinaire. On extrait à l'éther éthylique et purifie par cristallisation dans l'éther et sublimation à 70° sous 0,1 mm. Cristaux blancs, F = 61°, p = 3,5 g (0,023 mole) soluble dans l'éthanol et le chloroforme. Rdt = 90 %.

Analyse $C_7H_6O_2S$: Calc. % : C 54,55 H 3,92 S 20,77
Tr. : 54,64 4,21 20,59.

Spectre IR (nujol) : bandes CO à 1 700 et 1 670 cm^{-1} bandes à 1 521, 1 430, 1 360, 1 258, 1 210, 915, 760 et 688 cm^{-1}.

(Acétyl-2' thiényl-3')-2 dioxolanne-1,3 70

Une solution de 30 g (0,192 mole) d'acétal éthylénique du formyl-3 thiophène dans 70 ml d'éther éthylique est ajoutée à — 10° à une solution de n-butyllithium dans 80 ml d'éther préparée avec 3,45 g (0,497 at.) de lithium et 34,2 g (0,249 mole) de bromure de n-butyle; on chauffe à reflux 15 mn, refroidit à — 10°,

ajoute une solution de 20 g (0,274 mole) de N,N-diméthylacétamide dans 50 ml d'éther, puis agite 1 h 30 à + 20°. On hydrolyse et extrait à l'éther. On élimine le solvant et distille sous vide le résidu. Cristaux blancs, F = 60°, Eb_2 = 134-136°, cristallisable dans éther + hexane, soluble dans l'hexane et le chloroforme, p = 15,23 g (0,077 mole). Rdt = 40 %.

Analyse $C_9H_{10}O_3S$: Calc. % : C 54,54 H 5,09 S 16,15
Tr. : 54,41 5,23 16,07.

Spctre IR (KBr) : bande CO à 1 673 cm^{-1}.

Acétyl-2 formyl-3 thiophène 71

Une suspension de 7,5 g (0,038 mole) du dérivé précédent dans 100 ml de solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 % est agitée pendant 3 h à température ambiante ; il y a dissolution puis précipitation de l'acétyl-2 formyl-3 thiophène qui est essoré après 1 h en glacière, p = 5,25 g (0,034 mole). Cristaux blancs, solubles dans l'éther et l'éthanol, sublimable à 70° sous 0,1 mm, F = 48°, Rdt = 90 %.

Analyse $C_7H_6O_2S$: Calc. % : C 54,55 H 3,92 S 20,77
Tr. : 54,69 4,02 20,93.

Spectre IR (KBr) : bande CO avec deux pics à 1 688 et 1 670 cm^{-1} bandes à 1 519, 1 427, 1 365, 1 240, 842, 758 et 690 cm^{-1}.

Carboxy-2 acétyl-3 thiophène 67

Une solution de 23,2 g (0,136 mole) d'acétal éthylénique de l'acétyl-3 thiophène dans 50 ml d'éther éthylique est ajoutée à — 10° à une solution de n-butyllithium dans l'éther préparée avec 2,54 g (0,365 at.) de lithium et 25,4 g (0,185 mole) de bromure de n-butyle; on chauffe au reflux pendant 15 mn puis verse le mélange dans une suspension de neige carbonique dans l'éther. Après 30 mn, on hydrolyse, décante l'éther, amène le pH à 8 et extrait à l'éther la phase aqueuse ; celle-ci est alors acidifiée ce qui précipite une fraction d'acétal éthylénique du carboxy-2 acétyl-3 thiophène; l'autre fraction est extraite à l'éther; on les réunit et les hydrolyse par agitation pendant 2 h dans 120 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorydrique à 5 %. Le carboxy-2 acétyl-3 thiophène précipité est essoré, p = 16,24 g (0,955 mole). Cristaux blancs, F = 151° soluble dans l'éther éthylique, le chloroforme et le méthanol, Rdt = 70 %.

Analyse $C_7H_6O_3S$: Calc. % : C 49,42 H 3,56 S 18,82
Tr. : 49,21 3,57 18,45.

Spectre IR (KBr) : bandes CO à 1 718 cm^{-1} (acide) et 1 624 cm^{-1} (cétone).

N,N-diéthylamide de l'acide (m dioxolanno-2')-3 thiophène glyoxylique-2 72

Une solution de 10 g (0,064 mole) de β-thiényl-2 dioxolanne-1,3 dans 50 ml d'éther éthylique est ajoutée à — 10° à une solution de n-butyllithium dans 50 ml d'éther préparée avec 1,33 g (0,19 at.) de lithium et 13,2 g (0,096 mole) de bromure de n-butyle. On chauffe 15 mn au reflux, refroidit à — 10°, ajoute en 20 mn une solution de 11 g (0,063 mole) de N,N-diéthyloxamate d'éthyle dans 40 ml d'éther puis agite 45 mn à 0° et 30 mn à 20°. On hydrolyse, acidifie par l'acide chlorhydrique et extrait à l'éther. Le solvant est éliminé et le résidu est distillé sous 0,6 mm, p = 10,88 g, (0,038 mole). Cristaux jaunes, F = 78°, $Eb_{0,6}$ = 218-222°, sublimable à 180° sous 0,1 mm, cristallisable dans l'éther. Rdt = 60 %.

Analyse $C_{13}H_{17}NO_4S$:
Calc. % : C 55,13 H 6,04 N 4,94 S 11,31 O 22,58
Tr. : 55,30 6,13 5,15 11,22 22,20.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 648 cm^{-1}, bandes à 1 485, 1 418, 1 360, 1 212, 873, 742, 688 et 665 cm^{-1}.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : un doublet à 7,26 ppm (proton en 4) un quadruplet à 7,7 ppm (proton en 5) et un doublet à 9,82 ppm (proton aldéhydique); le proton en 5 est couplé avec le proton en 4 (J = 5 c/s) et avec le proton aldéhydique (J = 1,3 c/s).

N,N-diéthylamide de l'acide formyl-3 thiophène glyoxylique-2 73

9,2 g (0,0325 mole) du dérivé **72** sont chauffés 10 mn au reflux dans 40 ml d'acide acétique dilués par 40 ml d'eau; on refroidit à 0°, alcalinise au carbonate de sodium et extrait l'éther. On élimine le solvant et rectifie sous vide, $Eb_{0,6}$ = 140-145°, huile jaune qui cristallise, p = 6,99 g (0,029 mole) F = 60°, soluble dans l'éther et l'éthanol, sublimable à 140° sous 0,1 mm. Rdt = 90 %.

Analyse $C_{11}H_{13}NO_3S$:

Calc. % :	C	55,23	H	5,48	N	5,86	S 13,39
Tr. :		55,20		5,52		5,87	13,52.

Spectre IR (KBr) : bande CO très forte avec deux pics à 1 685 et 1 645 cm^{-1}.

N,N-diéthylamide de l'acide (m-dioxolanno-2')-2 thiophène glyoxylique-3 75

Une solution de 20 g (0,085 mole) d'acétal éthylénique du formyl-2 bromo-3 thiophène dans 100 ml d'éther est ajoutée à — 60° à une solution de n-butyllithium dans 75 ml d'éther préparée avec 1,7 g (0,24 at.) de lithium et 17 g (0,124 mole) de bromure de n-butyle. On agite 1 h à — 60°, ajoute 14,7 g (0,085 mole) de N,N-diéthyloxamate d'éthyle dans 60 ml d'éther et agite 16 h à — 60°. On hydrolyse et extrait à l'éther; on élimine le solvant et rectifie sous vide, huile jaune, $Eb_{0,3}$ = 175-180° soluble dans le chloroforme et l'éthanol, p = 13,246 g (0,047 mole). Rdt = 55 %.

Analyse $C_{13}H_{17}NO_4S$:

Calc. % :	C	55,13	H	6,04	N	4,94	S 11,31
Tr. :		55,34		6,30		4,81	10,98.

Spectre IR (liquide) bande CO très forte avec 2 pics à 1 665 et 1 642 cm^{-1}.

N,N-diéthylamide de l'acide formyl-2 thiophène glyoxylique-3 76

5 g (0,0175 mole) du dérivé **75** sont agités pendant 3 h à la température ordinaire dans 100 ml de solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 %. Après repos pendant 1 h en glacière, on essore. Cristaux jaunes, F = 78°; soluble dans l'éther et le chloroforme, sublimable à 160° sous 0,1 mm, p = 3,8 g (0,0159 mole). Rdt = 90 %.

Analyse $C_{11}H_{13}NO_3S$:

Calc. % :	C	55,23	H	5,48	N	5,86	S 13,39
Tr. :		55,04		5,28		5,83	13,13.

Spectre IR (nujol) : bande CO très forte avec 3 pics à 1 672, 1 658 et 1 640 cm^{-1}.

N,N diéthylamide de l'acide (m-dioxolanno-2')-2 thiophène glyoxylique-4 79

On opère comme pour le dérivé **75** en mettant en œuvre 20 g (0,085 mole) d'acétal éthylénique du formyl-2 bromo-4 thiophène, 1,7 g (0,24 at.) de lithium, 17 g (0,124 mole) de bromure de n-butyle et 14,7 g (0,085 mole) de N,N-diéthyloxamate d'éthyle.

P = 13,212 g (0,047 mole). Rdt = 54 %. Huile jaune, E_1 = 185 °.

Analyse : $C_{13}H_{17}NO_4S$:

Calc. % :	C	55,13	H	6,04	N	4,94	S 11,31
Tr. :		55,25		6,13		5,08	11,31.

Spectre IR (liquide) : bande CO très forte avec 2 pics à 1 685 et 1 655 cm^{-1}.

N,N diéthylamide de l'acide formyl-2 thiophène glyoxylique-4 80

On agite pendant 2 h à la température ambiante 1 g (0,0035 mole) de dérivé **79** dans 25 ml de solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5%. On extrait à l'éther et purifie par sublimation à 150° sous 0,1 mm. Cristaux jaunes, F = 78°, p = 0,72 g (0,0032 mole). Rdt : 90 %.

Analyse $C_{11}H_{13}NO_3S$:

Tr. % : C 55,07 H 5,44 N 5,88 S 13,31.

Spectre IR (nujol) : deux bandes CO très fortes à 1 685 et 1 645 cm^{-1}.

2) THIENOPYRIDAZINES

Thiéno [2,3-d] pyridazine 2

Une solution de 2,2 g de diformyl-2,3 thiophène et 1,33 g d'hydrate d'hydrazine dans 15 ml d'éthanol absolu est chauffée au reflux pendant 30 mn ; on concentre sous vide jusqu'à cristallisation et recristallise dans le benzène. Cristaux blancs F = 167° solubles dans l'acétone, le chloroforme, l'éthanol, l'acétonitrile et l'eau, insoluble dans l'hexane, sublimable à 140° sous 0,1 mm. p = 1,71 g. Rdt = 80 %.

Analyse $C_6H_4N_2S$:

Calc. % :	C	52,91	H	2,96	N	20,57	S	23,54	
Tr. :		53,03		3,02		20,72		23,50.	

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 090, 3 060, 1 565, 1 530, 1 461, 1 450, 1 368, 1 280, 1 232, 1 206, 1 116, 962, 913, 895, 790, 755 et 740 cm^{-1}.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : signaux à 7,56 ppm (proton en 5), 7,93 ppm (proton en 6), 9,59 ppm (proton en 4) et 9,71 ppm (proton en 1).

monoiodométhylate : cristaux blancs, F = 225° (méthanol).

Analyse $C_7H_7IN_2S$:

Calc. % :	C	30,22	H	2,51	N	10,07	S	11,51	I 45,66
Tr. :		30,35		2,70		9,92		11,73	45,40

Monochlorhydrate : F = 198° (acétone + méthanol).

Calc. % :	Cl	20,54	
Tr. :		20,25.	

Spectre IR (KBr) : bandes $C = \overset{+}{N}H$ — à 2 600, 2 140 et 2 020 cm^{-1}.

Thiéno [2,3-d] pyridazine N-oxyde

Un mélange de 1 g de thiéno-[2,3-d] pyridazine et de 10 ml de peroxyde d'hydrogène à 30 % dans 20 ml d'acide acétique est laissée à la température ambiante pendant 70 h. On concentre jusqu'à cristallisation et recristallise dans l'acétone.

Cristaux blancs F = 183°. Rdt = 55 %.

Analyse $C_6H_4N_2OS$:

Calc. % :	C	47,37	H	2,65	N	18,42	O	10,52	S 21,04
Tr. :		47,39		2,80		18,35		10,72	21,26.

Bromo-5 thiéno [2,3-d] pyridazine 89

1,98 g de bromo-4 diformyl-2,3 thiophène et 0,5 g d'hydrate d'hydrazine sont chauffés au reflux pendant 45 mn dans 10 ml de méthanol; on concentre jusqu'à cristallisation et recristallise dans le méthanol. Cristaux jaune clair, F = 154° sublimable à 160° sous 0,1 mm, soluble dans l'acétone. p = 1,36 g. Rdt = 70 %.

Analyse $C_6H_3BrN_2S$:

Calc. % :	C	33,63	H	1,33	N	12,98	S	15,05	Br 37,32
Tr. :		33,50		1,40		13,02		14,91	37,15.

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 090, 1 518, 1 455, 1 440, 1 270, 963, 942, 902, 796 et 732 cm^{-1}.

Monoiodométhylate : cristaux blancs, F = 251° (éthanol).

Calc. % :	I	35,54	
Tr. :		35,75.	

Thiéno [3,4-d] pyridazine 3

Un mélange de 10,67 g de diformyl-3,4 thiophène et de 4 g d'hydrate d'hydrazine est chauffé au reflux pendant 20 mn dans 60 ml d'éthanol absolu. Cristaux jaune clair, F = 135°-136°, sublimable à 130° sous 0,1 mm, soluble dans le benzène, le chloroforme, le tétrahydrofuranne, l'acétone et l'eau. p = 8,29 g. Rdt = 80 %.

Analyse $C_6H_4N_2S$:

Calc. % :	C	52,91	H	2,96	N	20,57	S	23,54	
Tr. :		53,09		3,09		20,52		23,48.	

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 097, 1 460, 1 390, 1 287, 1 229, 1 170, 912, 891, 869, 784 et 664 cm^{-1}.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : signaux à 8,26 ppm (protons en 5 et 7) et à 9,44 ppm (protons en 1 et 4).

Monochlorhydrate : F = 175° (acétone + méthanol)

Calc. % : Cl 20,54

Tr. : 20,13.

Monoiodométhylate : F = 182° (éthanol).

Analyse $C_7H_7IN_2S$:

Calc. % :	C 30,22	H 2,51	N 10,07	S 11,51	I 45,66
Tr. :	30,30	2,73	9,92	11,68	45,50

Méthyl-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 90

1 g d'acétyl-2 formyl-3 thiophène et 0,4 g d'hydrate d'hydrazine sont chauffés au reflux pendant 2 h dans 10 ml de méthanol ; on évapore à sec et recristallise le résidu dans le chloroforme ; cristaux blancs, F = 67° sublimable à 100° sous 0,1 mm, soluble dans l'éthanol et l'eau. p = 0,68 g. Rdt = 70 %.

Analyse $C_7H_6N_2S$:

Calc. % :	C 56,00	H 4,03	N 18,66	S 21,31	
Tr :	55,78	4,03	18,63	21,25	

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 100, 3 069, 1 565, 1 545, 1 476, 1 385, 1 340, 1 236, 1 135, 1 020, 851, 795 et 742 cm^{-1}.

Monochlorhydrate : F = 225° Cl. calc. % 19,00. Tr. 18,81.

+

Spectre IR (KBr) , bandes — C = NH à 2 360, 2 045 et 1 970 cm^{-1}.

Monoiodométhylate : F = 235° (méthanol) I % calc. 43,43

Tr. 43,15.

Méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 91

4 g de formyl-2 acétyl-3 thiophène et 1,6 g d'hydrate d'hydrazine sont chauffés pendant 3 h au reflux dans 30 ml de méthanol ; on concentre jusqu'à cristallisation et recristallise dans l'eau. Cristaux blancs, F = 131° soluble dans l'éthanol, sublimable à 130° sous 0,1 mm. p = 2,33 g. Rdt = 60 %.

Analyse : $C_7H_6N_2S$:

Calc. % :	C 56,00	H 4,03	N 18,66	S 21,31	
Tr :	55,79	4,13	18,66	21,26.	

Spectre IR (nujol) : bandes à 3 105, 3 055, 1 547, 1 335, 1 252, 1 195, 1 045, 925, 795 et 740 cm^{-1}.

Tr. 18,63.

+

Spectre IR (KBr) : bandes C = NH — à 2 670, 1 920, 1 880 cm^{-1}.

Monoiodométhylate : cristaux verts, F = 192° I %, Calc. 43,43

Tr. 43,56.

Ethyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 92

1 g de formyl-2 propionyl-3 thiophène et 0,7 g d'hydrate d'hydrazine sont chauffés au reflux pendant 2 h dans 40 ml de méthanol ; aiguilles blanches, F = 58°, sublimable à 100° sous 0,1 mm. cristallisable dans l'éther, soluble dans l'éthanol et le chloroforme. p = 0,73 g. Rdt : 75 %.

Analyse $C_8H_8N_2S$:

Calc. % :	C 58,50	H 4,91	N 17,05	S 19,52	
Tr. :	58,50	5,04	16,95	19,39.	

N,N-diéthylcarboxamido-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 93

2 g de N.N-diéthylamide de l'acide formyl-3 thiophène glyoxylique 2 et 0,43 g d'hydrate d'hydrazine sont chauffés au reflux pendant 30 mn dans 20 ml de méthanol ; on concentre à sec et recristallise dans le méthanol. Cristaux blancs F = 63-64°, sublimable à 160° sous 0,1 mm, soluble dans le chloroforme et l'éthanol. p = 1,18 g. Rdt = 60 %.

Analyse $C_{11}H_{13}N_3OS$:

Calc. % :	C	56,14	H	5,56	N	17,85	S 13,62
Tr. :		56,23		5,62		17,68	13,78.

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1 635 cm^{-1}.

Carboxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 86

1 g de dérivé **93** est chauffé pendant 1 h au reflux dans 50 ml de solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 20 % ; on ajoute du noir animal, filtre à chaud et laisse cristalliser. L'acide étant trop peu soluble dans les solvants usuels, il est purifié par redissolution dans l'eau sous forme de sel sodique, acidification puis lavage du précipité à l'eau et au méthanol. Cristaux blancs : F = 265°. p = 0,61 g. Rdt : 80 % soluble dans l'acide acétique.

Analyse $C_7H_4N_2O_2S$:

Calc. % :	C	46,67	H	2,24	N	15,55	S 17,77
Tr. :		46,56		2,42		15,24	17,64.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 650 cm^{-1}, bandes $-C=\overset{+}{N}H-$ à 2 460, 2 175 et 2 060 cm^{-1}.

Par sublimation à 200° sous 0,1 mm, l'acide est décarboxylé en thiéno [2,3-d] pyridazine dont le spectre IR est identique à celui du dérivé préparé par cyclisation du diformyl-2,3 thiophène.

Ester méthylique 94

Il est obtenu par action du diazométhane ou par chauffage au reflux pendant 5 h dans le méthanol en présence d'acide sulfurique ; cristaux blancs F = 205°, cristallisable dans le mélange chloroforme-éther, soluble dans l'éthanol.

Analyse $C_8H_6N_2O_2S$:

Calc. % :	C	49,47	H	3,12	N	14,43	S 16,49
Tr. :		49,44		3,24		14,56	16,62.

Amide 96

Il est obtenu par chauffage de l'ester méthylique **94** 2 h à 100° en autoclave avec une solution saturée d'ammoniac dans le méthanol ; aiguilles blanches F = 230° (eau) soluble dans l'éthanol, sublimable à 230° sous 0,1 mm.

Analyse $C_7H_5N_3OS$:

Calc. % :	C	46,93	H	2,81	N	23,46	S 17,86
Tr. :		46,89		3,01		23,34	17,75.

Spectre IR (KBr): bande NH à 3 350 et bande CO à 1 692 cm^{-1}.

Hydrazide 95

Il est obtenu par chauffage au reflux pendant 1 h de l'ester méthylique **94,** avec l'hydrate d'hydrazine dans le méthanol. Cristaux blancs, F = 213° (méthanol).

Analyse $C_7H_6N_4OS$:

Calc. % :	C	43,30	H	3,12	N	28,86	S 16,48
Tr. :		43,47		3,23		29,00	16,35.

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3 315 et 3 248, bande CO à 1 681 cm^{-1}.

Nitrile 97

Il est obtenu par déshydratation de l'amide **96,** avec l'oxychlorure de phosphore par chauffage au reflux pendant 1 h. Cristaux blancs, F = 157°, sublimable à 130° sous 0,1 mm, soluble dans l'éthanol.

Analyse $C_7H_3N_3S$:

Calc. % :	C	52,18	H	1,88	N	26,08	S 19,86
Tr. :		52,11		2,02		25,84	20,01.

Spectre IR (nujol) : bande CN à 2 280 cm^{-1}.

Thioamide 98

Une solution de 0,5 g de nitrile **97**, dans 5 ml de pyridine et 0,5 ml de triéthylamine est saturée d'hydrogène sulfuré ; on laisse 10 h à la température ordinaire et essore. Cristaux jaunes, F = 195° (méthanol).

Analyse $C_7H_6N_2S_2$:

Calc. % :	C	43,08	H	2,58	N	21,54	S 32,80
Tr. :		43,01		2,72		21,44	32,72.

N-Benzoylhydrazone du formyl-2 thiophène 84

On chauffe au reflux pendant 2 h une solution de 1,66 g de formyl-2 thiophène et de 2 g de benzoylhydrazine obtenue selon Curtius (100) dans 15 ml d'éthanol. Cristaux blancs, F = 205° (méthanol). p = 3,24 g. Rdt = 95 %.

Analyse $C_{12}H_{10}N_2OS$:

Calc. % :	C	62,60	H	4,38	N	12,17	S 13,93
Tr. :		62,67		4,40		11,97	13,79.

Le chauffage au reflux de cette hydrazone dans une solution benzénique d'oxychlorure de phosphore ne donne pas de phényl-4 thiéno- [2,3-d] pyridazine ; une partie de la matière première est récupérée, le reste est décomposé.

N,N diéthylcarboxamido-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 99

On chauffe à reflux pendant 30 mn une solution de 1 g (0,004 mole) de dérivé **80** et 0,22 g (0,004 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 5 ml de méthanol. On concentre, essore le précipité et recristallise dans l'éther. Cristaux jaunes, F = 72°, p = 0,57 g (0,0024 mole). Rdt = 58 %.

Analyse $C_{11}H_{13}N_3OS$:

Calc. % :	C	56,14	H	5,56	N	17,85	S 13,62
Tr. :		56,17		5,38		18,09	13,70.

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1 625 cm^{-1}. (très forte).

3) Oxodihydrothiénopyridazines

Oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine 100

On mélange 11,9 g de formyl-3 carboxy 2 thiophène et 4,2 ml d'hydrate d'hydrazine dans 90 ml de méthanol ; après 30 mn on chauffe au reflux pendant 45 mn, on concentre jusqu'à cristallisation et recristallise dans l'eau. Cristaux blancs, F = 220-221°, sublimable à 150° sous 0,1 mm, soluble dans l'éthanol p = 9,27 g. Rdt = 80 %.

Analyse $C_6H_4N_2OS$:

Calc. % : C 47,35 H 2,65 N 18,40 S 21,07
Tr. : 47,36 2,75 18,23 21,35.

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3 150 cm^{-1}, bande CO à 1 655 cm^{-1}, bandes à 1 525, 1 478, 1 430, 1 358, 1 220, 1 136, 1 050, 850, 772, 730, 690 et 660 cm^{-1}.

Oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine 101

On chauffe au reflux pendant 3 h une solution de 33 g de formyl-2 carboxy-3 thiophène et de 10 ml d'hydrate d'hydrazine dans 150 ml de méthanol ; on concentre jusqu'à cristallisation et recristallise dans l'eau. Cristaux jaunes, F = 239-240°, soluble dans l'éthanol sublimable à 170° sous 0,1 mm. p = 25,72 g. Rdt = 80 %.

Analyse $C_6H_4N_2OS$:

Calc. % : C 47,35 H 2,65 N 18,40 S 21,07
Tr. : 47,29 2,60 18,35 20,96.

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3 150 cm^{-1}, bande CO à 1 665 cm^{-1}, bandes à 1 615, 1 520, 1 450, 1 415, 1,300, 1 195, 1 170, 1 090, 895, 865, 775 et 650 cm^{-1}.

Oxo-1 dihydro-1,2 méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 103

On mélange 12,7 de carboxy-2 acétyl-3 thiophène et 5 g d'hydrate d'hydrazine dans 190 ml de méthanol ; après 1 h on chauffe au reflux pendant 1 h. Cristaux blancs, F = 290° sublimable à 230° sous 0,1 mm, soluble dans le méthanol. p = 10,54 g. Rdt = 85 %.

Analyse $C_7H_6N_2OS$:

Calc. % : C 50,60 H 3.64 N 16,86 S 19,26
Tr. : 50,69 3,67 17,02 19,12.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 650 cm^{-1} et bande NH à 3 125 cm^{-1}.

Oxo-1 dihydro-1,2 phényl-2 thiéno [2,3-d] pyridazine 104

Une solution de 2,55 g de carboxy-2 formyl-3 thiophène et 1,8 g de phénylhydrazine dans 50 ml d'acide acétique est chauffée au reflux pendant 2 h ; on évapore à sec sous vide et recristallise le résidu dans le mélange éther éthylique-chloroforme. Cristaux blancs, F = 154°, sublimable à 160° sous 0,1 mm, très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol. p = 2,79 g. Rdt = 75 %.

Analyse $C_{12}H_8N_2OS$:

Calc. % : C 63,16 H 3,53 N 12,28 S 14,02
Tr. : 63,17 3,70 12,43 14,19.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 665 cm^{-1}.

Oxo-4 dihydro-3,4 phényl-3 thiéno [2,3-d] pyridazine 106

Méthode A : On opère comme pour le dérivé **104** par reflux dans l'acide acétique du formyl-2 carboxy-3 thiophène et de la phénylhydrazine. Cristaux jaune clair, F = 88-89°, sublimable à 190° sous 0,1 mm peu soluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme, l'acétone, le méthanol. Rdt = 70 %.

Analyse $C_{12}H_8N_2OS$:

Tr. % : C 63,32 H 3,36 N 12,37 S 13,91.

Spectre IR (KBr) : bande CO avec deux pics à 1 679 et 1 665 cm^{-1}.

Méthode B : Une solution de 1,52 g de formyl-2 carboxy-3 thiophène et 1, 06 g d'hydrate d'hydrazine dans 30 ml de méthanol est chauffée au reflux pendant 1 h, on concentre jusqu'à cristallisation et recristallise dans le méthanol. On obtient la phénylhydrazone du formyl-2 carboxy-3 thiophène **109**. Cristaux jaunes, F = 222°.

Analyse $C_{12}H_{10}O_2N_2S$:

Calc. % : C 58,53 H 4,09 N 11,38 S 13,00
Tr. : 58,73 4,21 11,45 12,88.

Cette phénylhydrazone est cyclisée en dérivé **106,** par chauffage au reflux pendant 3 h dans l'acide acétique.

Oxo-1 dihydro-1,2 phényl-2 thiéno [3,4-d] pyridazine 108

Elle est préparée comme le dérivé **104** par chauffage au reflux pendant 2 h d'une solution de formyl-3 carboxy-4 thiophène et de phénylhydrazine dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F = 102° (éthanol + chloroforme). Rdt = 70 %.

Analyse $C_{12}H_8N_2OS$:

Tr. : C 63,25 H 3,71 N 12,18 S 14,19.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 670 cm^{-1}.

p. nitrophénylhydrazone du formyl-2 carboxy-3 thiophène 110

Une solution de 2 g de formyl-2 carboxy-3 thiophène et 1,96 g de p. nitrophénylhydrazine dans 40 ml d'acide acétique est chauffée au reflux pendant 3 h. On concentre, essore et recristallise dans l'acétone. Cristaux orange, F = 319°, soluble dans la solution aqueuse de carbonate disodique. p = 3,36 g. Rdt = 90 %.

Analyse $C_{12}H_8N_3O_4S$:

Calc. % : C 49,47 H 3,12 N 14,43 S 10,99
Tr. : 49,28 3,65 14,25 11,14.

Oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazine 102

On mélange 6,4 g (0,04 mole) de formyl-3 carboxy-4 thiophène et 2,5 g (0,05 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 20 ml de méthanol ; après 1 h on chauffe au reflux pendant 30 mn. Cristaux blancs, F = 252-253°, sublimable à 160° sous 0,1 mm, soluble dans l'éthanol et le dioxanne p = 4,98 g (0,032 mole). Rdt=80%

Analyse $C_6H_4N_2OS$:

Calc. % : C 47,35 H 2,65 N 18,40 S 21,07
Tr. : 47,29 2,60 18,35 20,96.

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3 150 cm^{-1}, bande CO à 1 665 cm^{-1}, bandes à 1 615, 1 520, 1 450, 1 415, 1 300, 1 195, 1 170, 1 095, 895, 775 et 650 cm^{-1}.

Oxo-4 dihydro-3,4 p. nitrophényl-3 thiéno [2,3-d] pyridazine 107

Une solution de 3 g de formyl-2 carboxy-3 thiophène et 2,9 g de p. nitrophénylhydrazine dans 60 ml d'acide acétique est chauffée au reflux pendant 24 h; on concentre et essore. Cristaux jaunes, F = 276°, sublimable à 250° sous 0,1 mm. p = 3,94 g. Rdt = 75 %.

Analyse $C_{12}H_7N_3O_3S$:

Calc. % : C 52,75 H 2,58 N 15,28 S 11,72
Tr. : 52,84 2,45 15,50 11,87.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 690 cm^{-1}.

Oxo-1 dihydro-1,2 β-hydroxyéthyl-2 thiéno [2,3-d] pyridazine 105

Une solution de 1 g de carboxy 2 formyl-3 thiophène et de 0,57 g de β-hydroxyéthylhydrazine dans 20 ml d'acide acétique est chauffée pendant 2 h au reflux ; le solvant est éliminé sous vide et le résidu est recristallisé dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 131°, sublimable à 160° sous 0,1 mm, soluble dans l'éthanol. p= 0,63 g. Rdt = 50 %.

Analyse $C_8H_8N_2O_3S$:

Calc. % : C 48,98 H 4,11 N 14,28 S 16,32
Tr. : 48,92 4,39 14,12 16,01.

Spectre IR (nujol) : bande OH à 3 345 cm^{-1} et bande CO à 1 642 cm^{-1}.

Le dérivé acétylé de **105** est obtenu après un temps de chauffage des mêmes réactifs pendant 6 h. Cristaux blancs, F = 45°, soluble dans le chloroforme.

Analyse $C_{10}H_{10}N_2O_3S$:

Calc. % :	C	50,42	H	4,23	N	11,76	S 13,44
Tr. :		50,25		4,16		11,84	13,51.

Spectre IR (KBr) : bandes CO à 1 742 cm-1 (ester) et à 1 655 cm-1 (lactame).

N-benzoylhydrazone du formyl-2 carboxy-3 thiophène 111

Une solution de 2 g de formyl-2 carboxy-3 thiophène et de 1,75 g de benzoylhydrazine **100**, dans 50 ml de méthanol est chauffée au reflux pendant 2 h ; on concentre, ajoute de l'hexane et laisse cristalliser. Cristaux blancs, F = 256° (méthanol). p = 2,63 g. Rdt = 75 %.

Analyse $C_{13}H_{10}N_2O_3S$:

Calc. % :	C	56,93	H	3,68	N	10,22	S 11,67.
Tr. :		57,10		3,60		10,08	11,65.

Par chauffage au reflux dans l'acide acétique l'hydrazone est débenzoylée et cyclisée en oxo-4 dihydro-3,4 thiéno-[2,3-d] pyridazine.

N-tosylhydrazone du formyl-2 carboxy-3 thiophène 112

Une solution de 2 g de formyl-2 carboxy-3 thiophène et de 2,4 g de tosylhydrazine **101,** dans 50 ml de méthanol est chauffée au reflux pendant 2 h. Cristaux blancs, F = 242° (méthanol). p= 3,32 g. Rdt = 80 %.

Analyse $C_{13}H_{12}N_2O_4S$:

Calc. % :	C	48,14	H	3,73	S	19,75	
Tr. :		48,11		3,81		19,45.	

Cette hydrazone n'est pas cyclisée en N tosyloxodihydrothiénopyridazine par chauffage au reflux dans l'acide acétique.

Oxo-1 dihydro-1,2 méthyl-2 thiéno [2,3-d] pyridazine 113

I g de dérivé **100** est dissous dans une solution de 0,17 g de sodium dans 50 ml d'éthanol absolu; après 1 h de chauffage au reflux, on ajoute 0,42 g de sulfate de diméthyle et chauffe au reflux pendant 8 h. Après évaporation à sec sous vide on ajoute 50 ml d'eau et extrait au chloroforme; on chasse le solvant et recristallise le résidu dans le méthanol. Cristaux blancs, F = 114°, sublimable à 110° sous 0,1 mm. p = 0,47 g. Rdt = 40 %.

Analyse $C_7H_6N_2OS$:

Calc. % :	C	50,60	H	3,64	N	16,86	S 19,26
Tr. :		50,58		3,80		16,89	19,48

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 655 cm-1.

Oxo-1 dihydro-1,2 benzyl-2 thiéno [2,3-d] pyridazine 114

Une solution de 0,165 g de sodium et 1 g de dérivé **100** dans 100 ml d'éthanol absolu est chauffée au reflux pendant 30 mn ; après refroidissement on ajoute une solution de 1,26 g de chlorure de benzyle dans 20 ml d'éthanol absolu et chauffe au reflux pendant 2 h. On concentre à demi volume, élimine le chlorure de sodium par filtration et concentre le filtrat jusqu'à cristallisation. On recristallise dans l'éther éthylique, cristaux blancs, F = 106°, sublimable à 150° sous 0,1 mm, soluble dans le méthanol. p = 0,95 g. Rdt = 60 %.

Analyse $C_{13}H_{10}N_2O,S$:

Calc. % :	C	64,46	H	4,16	N	11,57	S 13,22
Tr. :		64,62		4,32		11,51	13,02.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 640 cm-1.

Oxo-1 dihydro-1,2 β-pipéridinoéthyl thiéno [2,3-d] pyridazine 115

Une solution de 2 g d'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno[2,3-d] pyridazine et de 0,34 g de sodium dans 150 ml d'éthanol absolu est chauffée au reflux pendant 1 h ; on ajoute 1,56 g de chloro-1 pipéridino-2 éthane et chauffe au reflux pendant 12 h; on évapore à sec sous vide reprend le résidu dans 20 ml d'eau, laisse reposer 1 h et essore le précipité ; cristaux blancs, F = 98°, cristallisable dans l'éthanol. p = 2,08 g. Rdt = 60 %.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 640 cm-1.

Analyse $C_{13}H_{17}N_3OS$:

Calc. % :	C	59,30	H	6,51	N	15,96	S	12,14
Tr. :		59,47		6,60		15,98		12,06.

Oxo-1 dihydro-1,2 β-cyanoéthy-2 thiéno [2,3-d] pyridazine 116

On ajoute 0,2 ml d'une solution méthanolique à 40 % d'hydroxyde de N-benzyl N,N,N-triméthylammonium à une solution de 1 g de dérivé **100** dans 50 ml d'acrylonitrile et chauffe au reflux pendant 3 h ; on évapore à sec et recristallise le résidu dans l'acétone; cristaux blancs, F = 120°, soluble dans le propylène glycol. p = 1,08 g. Rdt = 80 %.

Analyse $C_9H_7N_3OS$:

Calc. % :	C	52,68	H	3,44	N	20,48	S	15,60
Tr. :		52,65		3,60		20,43		15,68.

Spectre IR (KBr) : bande CN à 2 258 cm^{-1} et bande CO à 1 668 cm^{-1}.

Oxo-1 dihydro-1,2 hydroxyméthyl-2 thiéno [2,3-d] pyridazine 117

On chauffe au reflux pendant 1 h 1 g de dérivé **100** dans un mélange de 50 ml d'éthanol et 13 ml de solution aqueuse de formaldéhyde à 30 % ; on ajoute 13 ml de solution de formaldéhyde et continue le chauffage au reflux pendant 2 h ; on concentre à 30 ml, extrait au chloroforme, élimine le solvant et recristallise le résidu dans l'eau avec décoloration au noir dans l'acétone , cristaux blancs, F = 140°. p = 0,96 g. Rdt = 80 %.

Analyse $C_7H_6N_2O_2S$:

Calc. % :	C	46,16	H	3,32	N	15,38	S	17,57
Tr. :		46,32		3,22		15,58		17,83.

Spectre IR (nujol) : bande OH à 3 455 cm^{-1} et bande CO à 1 640 cm^{-1}.

Oxo-1 dihydro-1,2 bromométhyl-2 thiéno [2,3-d] pyridazine 118

Une solution de 0,5 g de dérivé **117** dans 10 ml de tribromure de phosphore est chauffée au reflux pendant 15 mn ; après évaporation à sec sous vide, on ajoute de l'eau glacée et essore ; cristaux blancs, F = 140°, cristallisable dans le chloroforme. p = 0,48 g. Rdt = 70 %.

Analyse $C_7H_5BrN_2OS$:

Calc. % :	C	34,30	H	2,05	N	11,42	S	13,08	Br 32,60
Tr. :		34,57		2,24		11,26		13,11	33,00.

Oxo-4 dihydro-3,4 méthyl-3 thiéno [2,3-d] pyridazine 119

2 g de dérivé **101** sont dissous dans une solution de 0,34 g de sodium dans 50 ml d'éthanol absolu ; après 1 h de chauffage au reflux, on ajoute 0,6 ml de sulfate de diméthyle et chauffe au reflux pendant 15 h. Le précipité est essoré et les eaux mères concentrées fournissent un deuxième jet, on recristallise dans le chloroforme puis dans l'éther ; cristaux blancs, F = 135°, sublimable à 130° sous 0,1 mm, soluble dans le méthanol. p = 1,42 g. Rdt = 65 %.

Analyse $C_7H_6N_2OS$:

Calc. % :	C	50,60	H	3,64	N	16,86	S	19,26
Tr. :		50,79		3,43		16,85		19,22.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 655 cm^{-1}.

Oxo-4 dihydro-3,4 benzyl-3 thiéno [2,3-d] pyridazine 120

Elle est préparée comme le dérivé **114** en chauffant au reflux pendant 7 h une solution de 2 g de dérivé **101**, 0,34 g de sodium et 1,67 g de chlorure de benzyle dans 200 ml d'éthanol absolu ; cristaux blancs, F = 153°, sublimable à 160° sous 0,1 mm, soluble dans le méthanol. p = 2,07 g. Rdt = 65 %.

Analyse $C_{13}H_{10}N_2OS$:

Calc. % :	C	64,46	H	4,16	N	11,57	S	13,22
Tr. :		64,51		4,07		11,77		13,09.

Oxo-4 dihydro-3,4 β-diméthylaminoéthyl-3 thiéno [2,3-d] pyridazine 121

On opère comme pour le dérivé **115** avec 2 g de dérivé **101** 0,34 g de sodium 150 ml d'éthanol anhydre et 1,41 g de diméthylamino-1 chloro-2 éthane, on évapore à sec sous vide, ajoute 30 ml d'eau et extrait la phase aqueuse alcaline au chloroforme ; le solvant est éliminé et la base huileuse est transformée en monoiodométhylate par dissolution dans l'acétone anhydre et addition d'iodure de méthyle ; cristaux blancs, F = 334°, cristallisable dans l'acétonitrile. p = 3,12 g. Rdt = 65 %.

Analyse $C_{11}H_{16}N_3IOS$:

Calc. % :	C	36,16	H	4,38.	N	11,50	I	34,79	S 8,77
Tr.	:	36,33		4,33		11,53		34,76	9,02.

Les dérivés **124** et **125** sont préparés de la même façon à partir de l'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno-[3,4-d] pyridazine et du pyrrolidino-1 chloro-2 éthane ou du diméthylamino-1 chloro-3 propane puis transformés en iodométhylates.

Oxo-1 dihydro-1,2 β-pyrrolidinoéthyl 2 thiéno [3,4-d] pyridazine 124

Cristaux blancs, F = 221° (méthanol).

Analyse $C_{13}H_{18}N_3IOS$:

Calc. % :	C	39,89	H	4,60	N	10,70	I	32,42	S 8,18
Tr.	:	39,81		4,73		10,63		32,62	8,22.

Oxo-1 dihydro-1,2 γ-diméthylaminopropyl-2 thiéno [3,4-d] pyridazine 125

Cristaux blancs, F = 261° (éthanol absolu).

Analyse $C_{12}H_{18}N_3IOS$:

Calc. % :	C	37,97	H	4,74	N	11,07	I	33,48	S 8,44
Tr.	:	38,10		4,80		10,92		33,67	8,57.

Oxo-4 dihydro-3,4 β-cyanoéthyl-3 thiéno [2,3-d] pyridazine 122

Elle est obtenue comme le dérivé **116** par chauffage au reflux pendant 3 h d'une solution du dérivé **101** dans l'acrylonitrile en présence de quelques gouttes de solution méthanolique d'hydroxyde de N-benzyl N,N,N-triméthylammonium ; cristaux blancs, F = 137°, cristallisable dans l'acétone.

Analyse $C_9H_7N_3OS$:

Calc. % :	C	52,68	H	3,44	N	20,48	S	15,60	
Tr.	:	52,84		3,46		20,69		15,74.	

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 675 cm^{-1} et bande CN à 2 265 cm^{-1}.

Oxo-4 dihydro-3,4 β cyanoéthyl-3 thiéno [2,3-d] pyridazine 122

Une solution de 1 g de dérivé **101** dans 25 ml d'éthanol et 13,2 ml de solution aqueuse de formaldéhyde à 30 % est chauffée au reflux pendant 3 h ; on concentre à 10 ml, essore le précipité et recristallise dans l'acétone, cristaux blancs, F = 162°. p = 0,90 g. Rdt = 75 %.

Analyse $C_7H_6N_2O_2S$:

Calc. % :	C	46,16	H	3,32	N	15,38	S	17,57	
Tr.	:	46,38		3,29		15,40		17,75.	

Spectre IR (nujol) : bande OH à 3 375 cm^{-1} et bande CO à 1 650 cm^{-1}.

4) Halogénothiénopyridazines

Chloro-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 134

On chauffe à 80° pendant 3 h 1 g (0,0065 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 thiéno-[2,3-d] pyridazine **100** dans un mélange de 20 ml d'oxychlorure de phosphore et 1 ml de pyridine anhydre. Après évaporation à sec sous vide et hydrolyse du résidu gommeux par de l'eau à 5°, on extrait au chloroforme. Cristaux blancs cotonneux, F = 125°, sublimable à 120° sous 0,1 mm, soluble dans l'éther éthylique et l'éthanol ; p = 1,01 g (0,006 mole). Rdt = 90 %.

Analyse $C_6H_3ClN_2S$:

Calc. % :	C 42,23	H 1,77	N 16,42	S 18,79	Cl 20,78
Tr. :	42,08	1,90	16,34	18,74	20,65.

Spectre IR (nujol) : bandes à 3 110, 3 075, 1 552, 1 520, 1 290, 1 273, 1 250, 1 224, 1 132, 1 081, 1 005, 965, 930, 843, 783 et 733 cm^{-1}.

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : un doublet à 7,58 ppm (proton en 5), un doublet à 7,97 ppm (proton en 6) et un singulet à 9,47 ppm (proton en 4).

Chloro-1 méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 135

15 ml d'oxychlorure de phosphore sont ajoutés avec agitation à une suspension de 1 g (0,006 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine **103** dans un mélange de 1 ml de pyridine et 0,2 ml d'eau, à une vitesse telle que la température reste inférieure à 90°. Après une heure de chauffage à 90°, on évapore à sec sous vide, ajoute de l'eau glacée, amène à pH = 4 par addition d'ammoniaque et extrait au chloroforme. Cristaux blancs, F = 149°, sublimable à 140° sous 0,1 mm, soluble dans l'éthanol ; p = 1,008 g (0,0054 mole), Rdt = 90%.

Analyse $C_7H_5ClN_2S$:

Calc. % :	C 45,53	H 2,73	N 15,17	S 17,36	Cl 19,20
Tr. :	45,29	2,82	15,35	17,45	19,10.

Chloro-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 136

On opère comme pour le dérivé **134** en chauffant pendant 1 h 30 à 90° un mélange de 9,5 g (0,062 mole) d'oxo-4 dihydro-3,4 thiéno-[2,3-d] pyridazine **101**, 4 ml de pyridine, 7 ml d'eau et 50 ml d'oxychlorure de phosphore. Cristaux blancs, F = 161°, sublimable à 120° sous 0,1 mm, soluble dans l'éther, le tétrahydrofuranne et l'éthanol ; p = 9,59 g (0,056 mole) ; Rdt = 90 %.

Analyse $C_6H_3ClN_2S$:

Calc. % :	C 42,23	H 1,77	N 16,42	S 18,79	Cl 20,78
Tr. :	42,14	1,90	16,34	18,84	20,85.

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 120, 1 550, 1 512, 1 449, 1 430, 1 342, 1 285, 1 222, 1 138, 998, 930, 890, 870, 778 et 720 cm^{-1}.

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : un quadruplet à 7,60 ppm (proton en 5) un doublet à 7,95 ppm (proton en 6) et un doublet à 9,55 ppm (proton en 1).

Dichloro-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine 138

On chauffe au reflux pendant 1 h 15 une solution de 1 g (0,006 mole) de dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 thiéno-[2,3-d] pyridazine **13** dans 20 ml d'oxychlorure de phosphore et 2 ml de pyridine anhydre. On évapore à sec sous vide, hydrolyse et extrait au chloroforme. Cristaux blancs, F = 158°, sublimable à 120° sous 0,1 mm, soluble dans le méthanol et l'éthanol ; p = 0,92 g (0,0044 mole), Rdt = 75 %.

Analyse $C_6H_2Cl_2N_2S$:

Calc. % :	C 35,14	H 0,98	Cl 34,58	N 13,66	S 15,64
Tr. :	35,28	1,18	34,57	13,55	15,76.

Dibromo-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine 141

Un mélange de 3,8 g (0,023 mole) de dérivé **13**, 38 g (0,13 mole) d'oxybromure de phosphore et 4 ml de pyridine anhydre est chauffé à 110° pendant 30 mn. On hydrolyse et extrait au chloroforme. Cristaux blancs, F = 181°, sublimable à 170° sous 0,1 mm, soluble dans l'éthanol ; p = 3,99 g (0,013 mole), Rdt = 60 %.

Analyse $C_6H_2Br_2N_2S$:

Calc. % :	C 24,51	H 0,68	N 9,53	S 10,90	Br 54,37
Tr. :	24,57	0,73	9,72	11,12	54,30.

Dichloro-1,4 thiéno [3,4-d] pyridazine 140

Un mélange de 5 g de dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 thiéno [3-4-d] pyridazine **15**, (0,03 mole), 5 ml de pyridine anhydre et 50 ml d'oxychlorure de phosphore est chauffé pendant 2 h à 140° en tube scellé. On évapore à sec sous vide, hydrolyse et extrait au chloroforme. Cristaux blancs, F = 169°, sublimable à 160° sous 0,1 mm, peu soluble dans l'éther, soluble dans le tétrahydrofuranne, facilement hydrolysé en chloro-4 oxo-1 dihydro-1,2 thiéno-[3,4-d] pyridazine par cristallisation dans le méthanol ou l'éthanol ; p = 3,97 g (0,019 mole). Rdt = 65 %.

Analyse $C_6H_2Cl_2N_2S$:

Tr. % : C 35,05 F 0,98 N 13,66 S 15,63 Cl 34,58

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 050, 1 560, 1 455, 1 445, 1 405, 1 255, 960, 875, 862, 820, 770 et 730 cm^{-1}

Chloro-4 oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazine 139

On chauffe au reflux pendant 30 mn 10 g (0,06 mole) de dérivé **15** dans 200 ml d'oxychlorure de phosphore et 10 ml de pyridine anhydre. On évapore à sec sous vide, hydrolyse et extrait au chloroforme. Cristaux jaune, F = 259°, sublimable à 210° sous 0,1 mm peu soluble dans l'éther, soluble dans le tétrahydrofuranne et l'éthanol ; p = 7,75 g (0,042 mole), Rdt = 70 %.

Analyse $C_6H_3ClN_2OS$:

Calc. % :	C 38,61	H 1,62	Cl 19,00	N 15,01	S 17,18
Tr. :	38,70	1,62	19,22	14,90	17,39

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3 200 cm^{-1}, bande CO à 1 695 cm^{-1}, bandes à 3 050, 1 452, 1 410, 1 300, 1 235, 1 170, 1 130, 1 085, 965, 875, 840, 770 et 685 cm^{-1}.

Bromo 4 oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazine 142

Un mélange de 5 g (0,03 mole) de dérivé **15** et de 25 g de pentabromure de phosphore est chauffé pendant 1 h à 120°. On hydrolyse avec de la glace, amène le pH à 3 par addition d'ammoniaque et essore le précipité. Cristaux blancs, F = 255°, sublimable à 215° sous 0,1 mm, soluble dans le chloroforme et l'éthanol ; p = 4,13 g (0,018 mole), Rdt = 60 %.

Analyse $C_6H_3BrN_2OS$:

Calc. % :	C 31,18	H 1,31	N 12,12	S 13,88	Br 34,58
Tr. :	31,23	1,34	12,05	13,91	34,63.

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3 200 cm^{-1}, bande CO à 1 695 cm^{-1}, bandes à 3 050, 1 445, 1 408, 1 295, 1 222, 1 165, 1 115, 945, 870, 835, 770 et 655 cm^{-1}.

Iodo-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 143

On chauffe à 80° pendant 15 mn 1,5 g (0,009 mole) de dérivé **136** dans 7 ml de solution aqueuse d'acide iodhydrique à 57 %. On essore le précipité, le dissout dans un mélange eau-méthanol (50/50), alcalinise par l'ammoniaque et évapore sous vide jusqu'à début de cristallisation. Après quelques heures en glacière, on essore et recristallise dans le tétrahydrofuranne.

Cristaux blancs, F = 202°, soluble dans le chloroforme et l'éthanol ; p = 1,61 g (0,006 mole), Rdt = 70 %.

Analyse $C_6H_3IN_2S$:

Calc. % :	C 27,49	H 1,15	N 10,69	S 12,23	I 48,43
Tr. :	27,49	1,20	10,56	12,06	49,29.

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 092, 3 070, 1 513, 1 440, 1 387, 1 271, 1 230, 1 215, 1 114, 985, 922, 915, 820, 773, et 726 cm^{-1}.

Iodo-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 144

Elle est obtenue comme le dérivé **143** en chauffant 1 g (0,006 mole) de dérivé **136**, 15 mn à 80° dans une solution aqueuse d'acide iodhydrique à 57 %. Cristaux jaunes, F = 204° (tétrahydrofuranne); p = 0,85 g (0,003 mole), Rdt = 55 %.

Analyse $C_6H_3IN_2S$:

Tr. % : C 27,74 H 1,44 N 10,68 S 12,32 I 49,15

Méthoxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 145

On chauffe au reflux pendant 4 h une solution de 1 g (0,006 mole) de dérivé **134** et de 0,15 g (0,0065 at.) de sodium dans 50 ml de méthanol anhydre ; on évapore à sec sous vide, ajoute 20 ml d'eau et essore. Cristaux jaune clair, F = 130°, cristallisable dans l'éther éthylique, soluble dans l'éthanol ; p = 0,68 g (0,004 mole), Rdt = 70 %.

Analyse $C_7H_6N_2OS$:

Calc. % :	C 50,58	H 3,64	N 16,86	S 19,29
Tr.	:	50,76	3,56	16,64	19,35.

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 095, 3 059, 1 570, 1 538, 1 485, 1 369, 1 238, 1 205, 1 146, 1 115, 1 075, 1 034, 960, 907, 790, et 738 cm^{-1}.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : un singulet à 4,31 ppm (protons méthyliques), un doublet à 7,49 ppm (proton en 5), un doublet à 7,81 ppm (proton en 6) et un singulet à 9,24 ppm (proton en 4).

Ethoxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 145 a (R = C_2H_5)

Elle est préparée comme le dérivé précédent en chauffant pendant 4 h au reflux 1 g (0,006 mole) de dérivé **134** et 0,15 g (0,0065 at.) de sodium dans 50 ml d'éthanol. Cristaux blancs, F = 144° sublimable à 100° sous 0,1 mm, soluble dans l'éther et le méthanol ; p = 0,95 g (0,005 mole), Rdt = 90 %).

Analyse $C_8H_8N_2OS$:

Calc. % :	C 53,31	H 4,47	N 15,54	S 17,79
Tr.	:	53,48	4,62	15,48	17,78.

Les alcoxy-4 thiéno- [2,3-d] pyridazines **133, 146** et suivantes sont obtenues de façon analogue au dérivé **145** par chauffage au reflux de la chloro-4 thiéno-[2,3-d] pyridazine **136** avec 1,1 équivalent de sodium dans l'alcool correspondant.

Méthoxy-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 133

Cristaux blancs, F = 123°, sublimable à 140° sous 0,1 mm, cristallisable dans l'éther éthylique.

Analyse $C_7H_6N_2OS$:

Tr. % :	C 50,45	H 3,56	N 16,67	S 19,21.

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 098, 3 078, 1 565, 1 534, 1 460, 1 365, 1 345, 1 221 1 029, 890, 796 et 748 cm^{-1}.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : un singulet à 4,3 ppm (protons méthyliques); un quadruplet à 7,60 ppm (proton en 5), un doublet à 7,80 ppm (proton en 6) et un doublet à 9,36 ppm (proton en 1).

Ethoxy-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 146 a

Cristaux blancs, F = 126°.

Analyse $C_8H_8N_2OS$:

Tr. % :	C 53,22	H 4,57	N 15,80	S 18,05.

n-Propoxy-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 146 b

Cristaux blancs, F = 79°.

Analyse $C_9H_{10}N_2OS$:

Calc. % :	C 55,66	H 5,19	N 14,43	S 16,48
Tr.	:	55,91	5,33	14,25	16,71.

Isopropoxy-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 146 c

Cristaux blancs, F = 103°.

Analyse $C_9H_{10}N_2OS$:

Tr. % :	C 55,64	H 5,01	N 14,63	S 16,47.

n-Butoxy-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 146 d

Cristaux blancs, F = 84°.

Analyse $C_{10}H_{12}N_2OS$:

Calc. % :	C 57,68	H 5,81	N 13,46	S 15,36
Tr.	:	57,81	5,72	13,34	15,31.

Phénoxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 145 b (R = C_6H_5)

Une solution de 1 g (0,006 mole) de dérivé **134** et de 0,2 g (0,009 at.) de sodium dans 10 g de phénol fondu est chauffée pendant 3 h à 120° ; on dissout dans une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % et extrait au chloroforme. Cristaux jaune clair, F = 121°, sublimable à 180° sous 0,1 mm, soluble dans l'éther et l'éthanol ; p = 1,20 g (0,005 mole). Rdt = 90 %.

Analyse $C_{12}H_8N_2OS$:

Calc. % :	C 63,14	H 3,53	N 12,27	S 14,05	
Tr. :	63,10	3,64	11,94	14,09.	

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 040, 1 595, 1 565, 1 531, 1 491, 1 464, 1 362, 1 200, 1 168, 1 028, 930, 860, 790, 778, 748, 710 et 690 cm^{-1}.

Phénoxy-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 146 e (R = C_6H_5)

Elle est obtenue comme le dérivé **145 b**. Cristaux blancs, F = 153°.

Analyse $C_{12}H_8N_2OS$:

Tr. % : C 63,34 H 3,47 N 12,13 C 14,12.

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 007, 1 595, 1 560, 1 530, 1 493, 1 455, 1 377, 1 346, 1 218, 1 188, 1 161, 1 050, 976, 900, 796, 772, 745, 705 et 690 cm^{-1}.

β-diméthylaminoéthoxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 145 c

R = $CH_2CH_2N(CH_3)_2$

On chauffe au reflux dans 100 ml de benzène anhydre 2 g (0,022 mole) de β-diméthylaminoéthanol et 0,2 g (0,009 at.) de sodium jusqu'à dissolution de celui-ci ; on ajoute une solution de 1 g (0,006 mole) de dérivé **134** dans 100 ml de benzène anhydre et chauffe au reflux pendant 5 h. On filtre, évapore à sec sous vide le filtrat, ajoute 30 ml d'eau au résidu et extrait à l'éther. Paillettes blanches, F = 64°, cristallisable dans un mélange d'éther et d'hexane, soluble dans le chloroforme et l'éthanol ; p = 0,65 g (0,003 mole). Rdt = 50 %.

Analyse $C_{10}H_{13}N_3OS$:

Calc. % :	C 53,78	H 5,87	N 18,82	S 14,36	
Tr. :	53,63	5,95	18,65	14,21.	

Les aminoalcoxy-4 thiéno [2,3-d] pyridazines sont préparées dans des conditions analogues ; les bases étant difficilement cristallisables, elles sont transformées en bis-iodométhylates par réaction à la température ambiante avec une solution d'iodure de méthyle dans l'acétone anhydre.

β-diéthylaminoéthoxy-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 146 f

R = $CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$

Cristaux jaunes, F = 226°, cristallisable dans l'éthanol, soluble dans l'eau.

Analyse $C_{14}H_{23}I_2N_3OS$:

Calc. % :	C 31,40	H 4,30	N 7,85	I 47,47
Tr. :	31,63	4,50	7,68	47,40.

β N-piperidinoethoxy-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 146 g

Cristaux jaunes, F = 241°, cristallisable dans l'éthanol.

Analyse $C_{15}H_{23}I_2N_3OS$:

Calc. % :	C 32,92	H 4,24	N 7,68	S 5,86	I 46,38
Tr. :	33,00	4,38	7,58	5,98	46,20.

β-N-pyrrolidinoisopropoxy-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 146 h

Cristaux jaunes, F = 215°, cristallisable dans l'acétonitrile.

Analyse $C_{15}H_{23}I_2N_3OS$:

Tr. % : C 32,95 H 4,27 N 7,55 S 6,06 I 46,20.

Acide (thiéno [2,3-d] pyridazinyl-1) oxyacétique 126

Une solution de 3 g (0,019 mole) de dérivé **100** et de 1,88 g (0,019 mole) d'acide monochloracétique est chauffée au reflux pendant 2 h dans 25 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2 N. On dilue avec 25 ml d'eau, acidifie par l'acide chlorhydrique, essore le précipité et recristallise dans l'eau. Cristaux jaunes, F = 270°, soluble dans l'éthanol ; p = 3,52 g (0,017 mole). Rdt = 80 %.

Analyse $C_8H_6N_2O_3S$:

Calc. % : C 45,71 H 2,88 N 13,33 S 15,25

Tr. : 45,85 3,05 13,25 15,23.

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1 722 cm^{-1}, bandes à 3 125, 3 095, 3 048, 1 605, 1 585, 1 272, 1 238, 1 100, 1 060, 985, 905, 888, 788 et 778 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un singulet à 5,24 ppm (protons méthyléniques), un doublet à 7,70 ppm (proton en 5), un doublet à 8,20 ppm (proton en 6) et un singulet à 9,11 ppm (proton en 4).

Le chauffage de cet acide pendant 2 h au reflux dans l'éthanol anhydre en présence d'acide sulfurique provoque sa transposition et on obtient l'ester éthylique de l'acide (oxo-1 dihydro-1,2 thiéno- [2,3-d] pyridazinyl-2) acétique **129.** Cristaux blancs, F = 93°, soluble dans l'éther.

Analyse $C_{10}H_{10}N_2O_3S$:

Calc. % : C 50,42 H 4,23 N 11,76

Tr. 50,15 3,90 11,69.

Spectre IR (nujol) : bandes CO à 1 745 cm^{-1} (acide) et à 1 658 cm^{-1} (lactame).

Spectre de RMN (DMSO) : un singulet à 8,48 ppm (proton en 4), un doublet à 7,56 ppm (proton en 5) et un doublet à 8,21 ppm (proton en 6).

Acide (thiéno [2,3-d] pyridazinyl-4) oxyacétique 130

Il est préparé comme l'isomère **126** par chauffage au reflux pendant 2 h du dérivé **101** avec l'acide monochloracétique dans une solution aqueuse d'hydroxyd de sodium 2N. Cristaux jaune pâle, F = 235°, cristallisable dans l'eau.

Analyse $C_8H_6N_2O_3S$:

Tr. % : C 45,49 H 2,96 N 12,63 14,91.

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1 740 cm^{-1}, bandes à 3 130, 1 579, 1 542, 1 502, 1 313, 1 285, 1 249, 1 140, 1 092, 1 005, 931, 875, 814, 750 et 734 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un singulet à 5,19 ppm (protons méthyléniques), un quadruplet à 7,61 ppm (proton en 5), un doublet à 8,31 ppm (proton en 6) et un doublet à 9,25 ppm (proton en 1).

(Oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazinyl-2) acétate de n-propyle 127

Une solution de 3 g (0,027 mole) de dérivé **100**, 0,63 g (0,027 at.) de sodium et 7,9 g (0,064 mole) de monochloracétate d'éthyle dans 60 ml de propanol est chauffée au reflux pendant 60 h. On évapore à sec sous vide, reprend le résidu dans 20 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N et extrait au chloroforme ; on obtient une huile qui est purifiée par sublimation à 170° sous 0,1 mm. Cristaux blancs, F = 45° ; p = 1,99 g. Rdt = 40 %.

Analyse $C_{11}H_{12}N_2O_3S$:

Calc. % : C 52,38 H 4,80 S 12,68

Tr. : 52,42 5,02 12,53.

Spectre IR (nujol) : bandes CO à 1 760 cm^{-1} (ester) et à 1 658 cm^{-1} (lactame).

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : un doublet à 7,35 ppm (proton en 5), un doublet à 7,84 (proton en 6) et un singulet à 8,25 ppm (proton en 4).

Acide (oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazinyl-2) acétique 128

1 g (0,004 mole) d'ester propylique **127,** est chauffé pendant 30 mn au reflux dans 15 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2 N. On dilue avec 15 ml d'eau, acidifie, essore et recristallise dans l'eau. Cristaux blancs, F = 215° ; p = 0,54 g (0,0025 mole). Rdt = 65 %.

Analyse $C_8H_6N_2O_3S$:

Calc. % : C 45,71 H 2,88 N 13,33 S 15,25

Tr. : 45,68 2,81 13,09 15,02.

Spectre IR (nujol) : bandes CO à 1 745 cm^{-1} (acide) et 1 663 cm^{-1} (lactame), bandes à 3 105, 3 090, 1 560, 1 521, 1 442, 1 296, 1 260, 1 223, 1 120, 985, 951, 912, 860, 788, 715 et 672 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un singulet à 4,9 ppm (protons méthyléniques), un doublet à 7,63 ppm (proton en 5), un doublet à 8,26 ppm (proton en 6) et un singulet à 8,53 ppm (proton en 4).

L'ester méthylique est obtenu par action du diazométhane en solution dans l'éther. Cristaux blancs, F = 117° (éther éthylique).

Analyse $C_9H_8N_2O_3S$:
Calc. % : C 48,22 H 3,60 N 12,50
Tr. : 48,38 3,73 12,64.
Spectre IR (nujol) : bandes CO à 1 751 cm^{-1} (ester) et 1 652 cm^{-1} (lactame).

(Oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazinyl-3) acétate de n-propyle 131

Il est obtenu comme l'isomère **127,** par chauffage au reflux pendant 70 h dans le propanol d'un mélange de dérivé **101,** de sodium et de monochloracétate d'éthyle. Cristaux blancs, F = 64°, soluble dans l'éther.

Analyse $C_{11}H_{12}N_2O_3S$:
Tr. % : C 52,75 H 5,04 S 12,62.
Spectre IR (nujol) : bandes CO à 1 748 cm^{-1} et 1 660 cm^{-1} (lactame).

Acide (oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazinyl-3) acétique 132

Il est obtenu comme son isomère **128,** par chauffage au reflux pendant 30 mn de l'ester propylique **131,** dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2 N. Cristaux blancs, F = 272°, cristallisable dans l'eau.

Analyse $C_8H_6N_2O_3S$:
Tr. % : C 45,48 H 3,01 N 13,15 S 15,34.
Spectre IR (nujol) : bandes CO à 1 728 cm^{-1} (acide) et 1 622 cm^{-1} (lactame) bandes à 3 111, 3 092, 1 552, 1 519, 1 424, 1 236, 1 147, 1 120, 1 035, 984, 930, 805 et 748 cm^{-1}.
Spectre de RMN (DMSO) : un singulet à 4,91 ppm (protons méthyléniques), un doublet à 8,65 ppm (proton en 1), un quadruplet à 7,69 ppm (proton en 5) et un doublet à 8,11 ppm (proton en 6).

Amino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 150

Une solution de 0,8 g (0,0046 mole) de chloro-1 thiéno [2,3-d] pyridazine dans 20 ml de méthanol anhydre saturé d'ammoniac est chauffée en autoclave pendant 8 h à 160°. Après évaporation à sec, addition de 30 ml d'eau bouillante, filtration des impuretés et nouvelle évaporation à sec, le résidu est repris dans l'éthanol absolu. On filtre, évapore à sec et ajoute au résidu 30 ml d'éthanol puis une solution d'hydroxyde de sodium à 40 % jusqu'à réaction alcaline. On filtre et évapore à sec. Le résidu est recristallisé dans le méthanol. Cristaux blancs, F = 218°, sublimable à 180° sous 0,1 mm soluble dans la pyridine ; p = 0,29 (0,0018 mole). Rdt = 40 %.

Analyse $C_6H_5N_3S$:
Calc. % : C 47,66 H 3,33 N 27,79 S 21,21
Tr. : 47,79 3,39 27,75 21,09.
Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3 350, 3 268 et 1 668 cm^{-1}, bandes à 3 079, 1 568, 1 537, 1 494, 1 425, 1 145, 1 108, 1 052, 1 016, 890, 861, 773 et 712 cm^{-1}.
Spectre de RMN (DMSO) : un singulet à 4,80 ppm (protons aminés), un doublet à 7,55 ppm (proton en 5), un doublet à 8,06 ppm (proton en 6) et un singulet à 8,97 ppm (proton en 4).

Dérivé monoacétylé

Il est obtenu par chauffage au reflux de **150,** avec l'anhydride acétique dans le pyridine. Cristaux jaunes, F = 211°, sublimable à 170° sous 0,1 mm, soluble dans le chloroforme et l'acétone.

Analyse $C_8H_7N_3OS$:
Calc. % : C 49,74 H 3,65 N 21,76 S 16,58
Tr. : 49,74 3,79 21,56 16,68.
Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 705 cm^{-1}.

Benzénesulfonamido-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 152

Elle est obtenue par chauffage au reflux de **150** avec le chlorure de benzénesulfonyle dans le pyridine. Cristaux jaunes, F = 228°, sublimable à 220° sous 0,1 mm, soluble dans l'acétone et le méthanol.

Analyse $C_{12}H_9N_3O_2S_2$:
Calc. % : C 49,47 H 3,12 N 14,43 S 21,99
Tr. : 49,30 3,21 14,23 21,84.

Amino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 151

Une solution de 1 g (0,0058 mole) de chloro-4 thiéno- [2,3-d] pyridazine dans 30 ml de méthanol anhydre saturé d'ammoniac est chauffée à 150° en autoclave pendant 14 h. On évapore à sec, ajoute de l'eau bouillante au résidu, filtre, acidifie à pH = 2, extrait au chloroforme, alcalinise à pH = 9 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et évapore à sec sous vide. Cristaux blancs, F = 215°, sublimable à 200° sous 0,1 mm, soluble dans l'éthanol ; p = 0,398 (0,0026 mole). Rdt = 45 %.

Analyse $C_6H_5N_3S$:

Tr. % : C 47,82 H 3,48 N 27,97 S 20,99.

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3 298 et 1 670 cm^{-1}, bandes à 3 085, 1 567, 1 538, 1 470, 1 440, 1 235, 1 143, 1 058, 980, 904, 812 et 729 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un quadruplet à 9,17 ppm (proton en 1) un doublet à 8,41 ppm (proton en 6), un quadruplet à 8,30 ppm (proton en 5) et un singulet à 8,93 ppm (protons aminés).

Dérivé monoacétylé

Cristaux jaunes, F = 238°, sublimable à 200° sous 0,1 mm, soluble dans le chloroforme et l'acétone.

Analyse $C_8H_7N_3OS$:

Tr. % : C 49,87 H 3,80 N 21,56 S 16,07.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 695 cm^{-1}.

Benzènesulfonamido-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 153

Cristaux blancs, F = 208° (éthanol 60°).

Analyse $C_{12}H_9N_3O_2S_2$:

Tr. % : C 49,72 H 3,24 N 14,32 S 21,81.

Ethylamino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 148

(R = H R' = C_2H_5)

On chauffe pendant 10 h à 150° en autoclave 2 g (0,012 mole) de dérivé **136,** avec 25 g de monoéthylamine anhydre. On évapore à sec, reprend le résidu dans 30 ml d'eau, alcalinise et extrait au chloroforme. Cristaux jaunes, F = 175° sublimable à 200° sous 0,1 mm. soluble dans l'éthanol ; p = 0,63 g (0,0035 mole). Rdt = 30 %.

Analyse $C_8H_9N_3S$:

Calc. % :	C	53,60	H	5,06	N	23,44	S 17,89
Tr. :		53,35		4,97		23,15	18,12.

N-Pyrrolidino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 147 a

Une solution de 1,5 (0,009 mole) de dérivé **134,** et de 1,3 g (0,02 mole) de pyrrolidine dans 15 ml d'éthanol anhydre est chauffée au reflux pendant 15 h. On évapore à sec, ajoute 30 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10 % au résidu et extrait au chloroforme. Cristaux blancs, F = 144°, cristallisable dans l'acétone, soluble dans l'eau ; p = 1,35 g (0,0065 mole) ; Rdt = 75 %.

Analyse $C_{10}H_{11}N_3S$:

Calc. % :	C	58,51	H	5,40	N	20,47	S 15,62
Tr. :		58,62		5,50		20,42	15,43.

Les aminothiénopyridazines suivantes sont préparées de façon analogue par chauffage au reflux dans l'éthanol anhydre des dérivés chlorés **134** et **136,** avec la pipéridine, la morpholine ou les N-carbéthoxy-N-butyl- et N-benzylpipérazines.

N-Piperidino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 147 b

Cristaux blancs, F = 121°, (éther éthylique + éther de pétrole), soluble dans l'éthanol.

Analyse $C_{11}H_{13}N_3S$:

Calc. % :	C	60,24	H	5,97	N	19,16	S 14,62
Tr. :		60,18		6,09		19,18	14,81.

N-Morpholino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 147 c

Cristaux blancs, F = 138° (éthanol).

Analyse $C_{10}H_{11}N_3OS$:

Calc. % :	C	54,27	H	5,01	N	18,99	S	14,49
Tr. :		54,07		5,32		19,12		14,30.

N-carbéthoxy-N'-pipérazino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 147 d

Cristaux jaunes, F = 130° (éther éthylique).

Analyse $C_{13}H_{16}N_4O_2S$:

Calc. % :	C	53,42	H	5,52	N	19,17	S	10,95
Tr. :		53,41		5,62		19,30		11,10.

N-butyl N'-pipérazino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 147 e

Cristaux rouges, F = 87° (ether éthylique).

Analyse $C_{14}H_{20}N_4S$:

Calc. % :	C	60,85	H	7,50	N	20,28	S	11,58
Tr. :		60,85		7,36		20,21		11,44.

N-Pyrrolidino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 149 a

Cristaux blancs, F = 115° (acétone).

Analyse $C_{10}H_{11}N_3S$:

Tr. % :	C	58,42	H	5,57	N	20,58	S	15,78.

N-Piperidino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine (monoiodométhylate) 149 b

Cristaux blancs, F = 225° (eau).

Analyse $C_{12}H_{16}IN_3S$:

Calc. % :	C	39,89	H	4,46	I	35,13	N	11,63	S	8,88
Tr. :		40,07		4,62		35,39		11,52		8,71.

N-Morpholino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 149 c

Cristaux blancs, F = 130° (acétone).

Analyse $C_{10}H_{11}N_3OS$:

Tr. % :	C	54,37	H	5,10	N	18,93	S	14,172.

N-benzyl N'-pipérazino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 149 d

Cristaux jaunes, F = 155°, (acétone).

Analyse $C_{12}H_{10}IN_3S$:

Calc. % :	C	65,79	H	5,85	N	18,05	S	10,31
Tr. :		65,98		6,09		17,97		10,33.

Hydrazino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 87

Une solution de 9 g (0,053 mole) de dérivé **134** et 25 g (0,5 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 135 ml de méthanol est chauffée au reflux pendant 1 h. On concentre et laisse cristalliser. Cristaux jaunes, F = 208°, cristallisable dans le méthanol, soluble dans l'eau et l'éthanol ; p = 7 g (0,042 mole), Rdt = 80 %.

Analyse $C_6H_6N_4S$:

Calc. % :	C	43,35	H	3,64	N	33,71	S	19,29
Tr. :		43,24		3,64		33,90		19,46.

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3 322, 3 272, 3 213 et 1 653 cm^{-1}.

Bandes à 3 095, 3 080, 1 568, 1 535, 1 495, 1 422, 1 336, 1 245, 1 188, 1 118, 1 095, 963, 985, 864, 773, et 725 cm^{-1}.

Monochlorhydrate, F = 258° (éthanol absolu).

Analyse $C_6H_7ClN_4S$, Cl % :

Calc. : 17,49.

Tr. : 17,25.

Monochloracétate, F = 181° (éthanol).

Analyse $C_8H_9ClN_4O_2S$:

Calc. % :	C	36,90	H	3,45	N	21,48	Cl	13,60
Tr. :		37,23		3,39		21,63		13,72.

Hydrazino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 88

Elle est obtenue comme l'isomère en 1, à partir de **136**. Cristaux jaunes, F = 205°, cristallisable dans le méthanol, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol.

Analyse $C_6H_6N_4S$:

Tr. % : C 43,53 H 3,69 N 33,55 S 19,37.

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3 298 3 255, 3 187 et 1 635 cm^{-1}, bandes à 3 085, 1 590, 1 548, 1 516, 1 459, 1 442, 1 337, 1 210, 1 152, 1 095, 1 018, 923, 855 808, 781 et 705 cm^{-1}.

Monochlorhydrate, F = 282° (éthanol absolu).

Analyse $C_6H_7ClN_4S$ Cl % :

Calc. : 17,49.

Tr. : 17,29.

Monopropionate, F = 241° (méthanol).

..**Analyse** $C_9H_{12}N_4O_2S$:

Calc. % : C 44,98 H 5,03 S 13,34

Tr. : 45,22 4,85 13,64.

Dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine-thione-1 155

Une solution de 5 g (0,025 mole) de dérivé **134** et de 2,875 g (0,038 mole) de thiourée dans 100 ml d'éthanol est chauffée au reflux pendant 1 h. 30. On concentre jusqu'à début de cristallisation et essore après refroidissement à 0°. Cristaux jaunes, F = 219°, cristallisable dans l'éthanol, soluble dans la pyridine : p = 4,18 g (0,025 mole), Rdt = 85 %.

Analyse $C_6H_4N_2S_2$:

Calc. % : C 42,83 H 2,40 N 16,65 S 38,12

Tr. : 43,02 2,59 16,53 38,21.

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3 170 cm^{-1}, bande C = S à 1 240 cm^{-1}, bandes à 3 100, 1 585, 1 548, 1 498, 1 430, 1 390, 1 315, 1 045, 998, 915, 850, 788, 760 et 712 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 7,69 ppm (proton en 5), un doublet à 8,35 ppm (proton en 6), un singulet à 8,9 ppm (proton en 4) et un pic à 14,6 ppm (proton en 2).

Dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine-thione-4 156

Elle est obtenue comme l'isomère **155**, aiguilles jaunes, F = 200°, cristallisable dans l'éthanol, soluble dans le méthanol et la pyridine.

Analyse $C_6H_4N_2S_2$:

Tr. % : C 42,84 H 2,41 N 16,67 S 38,12

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3 215 cm^{-1}, bande C = S à 1 230 cm^{-1}, bandes à 3 100, 1 590, 1 570, 1 528, 1 472, 1 452, 1 415, 1 345, 1 310, 1 162, 1 080, 1 038, 892, 855, 810, 770, 720 et 698 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un quadruplet à 7,85 ppm (proton en 5), un doublet à 8,24 ppm (proton en 6), un doublet à 9,01 ppm (proton en 1) et un pic à 14,5 ppm (proton en 3).

Carbométhoxyméthylmercapto-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 158

On chauffe au reflux pendant 4 h avec agitation 1 g (0,043 at.) de sodium et 6,5 g (0,06 mole) de thioglycolate de méthyle dans 20 ml de tétrahydrofuranne anhydre. On ajoute une solution de 1 g (0,006 mole) de dérivé **134** dans 100 ml de tétrahydrofuranne et chauffe au reflux pendant 5 h. On filtre, évapore à sec le filtrat, ajoute 30 ml d'eau au résidu et extrait au chloroforme. Cristaux blancs, F = 114°, cristallisable dans l'éther éthylique, soluble dans l'éthanol; p = 0,99 g (0,004 mole), Rdt = 70 %.

Analyse $C_9H_8N_2O_2S_2$:

Calc. % : C 44,98 H 3,35 N 11,66 S 26,69

Tr. : 45,15 3,41 11,72 26,55.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 749 cm^{-1}, bandes à 3 105, 3 078, 3 048, 1 526, 1 455, 1 390, 1 375, 1 304, 1 290, 1 194, 1 165, 990, 880, 831, 795, 781, 740, et 731 cm^{-1}.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : un doublet à 7,54 ppm (proton en 5), un doublet à 7,86 ppm (proton en 6) et un singulet à 9,41 ppm (proton en 4).

Hydrazide 159, aiguilles blanches, F = 202° (éthanol).

Analyse $C_8H_8N_4OS_2$:

Calc. % :	C	40,00	H	3,36	N	23,33	S 26,65
Tr. :		39,79		3,42		23,23	26,53.

Carbométhoxyméthylmercapto-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 157

Elle est obtenue comme l'isomère **158** par chauffage au reflux dans le tétrahydrofuranne anhydre du thioglycolate de méthyle sodé avec le dérivé **156.** Cristaux blancs, F = 130° (chloroforme + éther éthylique).

Analyse $C_9H_8N_2O_2S_2$:

Tr. % : C 45,27 H 3,58 S 26,48

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1 767 cm^{-1}, bandes à 3 105, 3 075, 1 530, 1 308, 1 258, 1 210, 1 175, 1 002, 895, 873, 797 et 741 cm^{-1}.

Tétrazolo [1,5-b] thiéno [2,3-d] pyridazine 194

Méthode A : Une solution de 0,4 g (0,06 mole) de nitrile de sodium dans 4 ml d'eau est ajoutée à une suspension de 1 g (0,006 mole) d'hydrazino-1 thiéno-[2,3-d] pyridazine **87** dans 10 ml de solution aqueuse d'acide acétique 2 N. Après 1 h d'agitation à la température ambiante, on essore et recristallise dans le méthanol. Cristaux blancs, F = 217°, soluble dans l'éthanol ; p = 0,8 g (0,0045 mole), Rdt = 75 %.

Analyse $C_6H_3N_5S$:

Calc. % :	C	40,67	H	1,71	N	39,53	S 18,10
Tr. :		40,70		1,68		39,45	17,96.

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 110, 3 065, 1 615, 1 520, 1 508, 1 422, 1 347, 1 290, 1 250, 1 215, 1 175, 1 108, 1 092, 975, 848, 783, 746 et 706 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un singulet à 9,44 ppm (proton en 6), un doublet à 8,00 ppm (proton en 7) et un doublet à 8,46 ppm (proton en 8).

Méthode B : On chauffe au reflux pendant 5 h 1 g (0,006 mole) de chloro-1 thiéno-[2,3-d] pyridazine **134** et 1 g (0,015 mole) d'azothydrate de sodium dans 30 ml de méthanol absolu. On essore le précipité, remet en suspension dans 20 ml d'eau, essore et recristallise dans l'éthanol. F = 217°, p = 0,52 g (0,003 mole), Rdt = 50 %. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu selon la méthode A.

Tétrazolo[-5,1-f] thiéno [2,3-d] pyridazine 195

Méthode A : A partir de l'hydrazino-4 thiéno-[2,3-d] pyridazine **88.** Elle est identique à celle suivie pour l'isomère **194**. Cristaux blancs, F = 258°, cristallisable dans l'éthanol.

Analyse $C_6H_3N_5S$:

Tr. % : C 40,88 H 1,66 N 39,69 S 17,93

Spectre de IR (KBr) : bandes à 3 111, 3 074, 1 609, 1 510, 1 442, 1 389, 1 360, 1 322, 1 283, 1 210, 1 118, 1 085, 1 053, 985, 959, 866, 793 et 752 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 9,64 ppm (proton en 1), un quadruplet à 8,23 ppm (proton en 7) et un doublet à 8,70 ppm (proton en 8).

Méthode B : (à partir de la chloro-4 thiéno-[2,3-d] pyridazine **136** et de l'azothydrate de sodium) : elle est identique à celle suivie pour l'isomère **194.** Cristaux blancs, F = 257°, spectre IR semblable à celui du dérivé obtenu selon la méthode A.

Chloro-1 méthoxy-4 thiéno [3,4-d] pyridazine 161

On chauffe au reflux sous azote pendant 7 h 1 g (0,005 mole) de dérivé **140** et 0,265 g (0,005 mole) de méthylate de sodium dans 100 ml de toluène anhydre. Après évaporation à sec et addition de 30 ml d'eau au résidu, on extrait à l'éther et recristallise dans un mélange d'éther et de tétrahydrofuranne. Cristaux blancs, F = 139°, soluble dans l'éthanol ; p = 0,53 g (0,0026 mole). Rdt = 54 %.

Analyse $C_7H_5ClN_2OS$:

Calc. % :	C	41,90	H	2,51	N	13,96	S	15,98	Cl 17,67
Tr. :		41,72		2,30		13,86		15,75	17,94.

Chloro-1 hydrazino-4 thiéno [3,4-d] pyridazine 162

Une solution de 0,7 g (0,003 mole) de dérivé **140** et de 3 g (0,094 mole) d'hydrazine anhydre dans 100 ml de tétrahydrofuranne anhydre est chauffée au reflux sous azote pendant 2 h. On évapore à sec sous vide et recristallise le résidu dans le méthanol. Aiguilles jaunes, F = 236°, soluble dans l'éthanol ; p = 0,54 g (0,0027 mole), Rdt = 78 %.

Analyse $C_6H_5ClN_4S$:

Calc. % :	C	35,91	H	2,51	N	27,92	S	15,98	Cl 17,67
Tr. :		36,09		2,71		27,86		16,15	17,59.

Chloro-1 β-diéthylaminoéthylamino-4 thiéno [3,4-d] pyridazine 163

On chauffe au reflux sous azote pendant 5 h : 0,92 g (0,004 mole) de dichloro-1,4 thiéno [3,4-d] pyridazine **140** et 2 g (0,017 mole) de β-diéthylaminoéthylamine dans 100 ml de tétrahydrofuranne anhydre. On élimine le solvant, ajoute 30 ml d'eau au résidu, alcalinise et extrait à l'éther. Cristaux jaunes, F = 90°, cristallisable dans l'éther, soluble dans l'éthanol ; p = 0,78 g (0,0027 mole), Rdt = 61 %.

Analyse $C_{12}H_{17}ClN_4S$:

Calc. % :	C	50,60	H	6,02	N	19,67	S	11,26	Cl 12,45
Tr. :		50,40		6,17		19,56		11,47	12,43.

Dianilino-1,4 thiéno [3,4-d] pyridazine 160

0,888 g (0,0042 mole) de dérivé **140** et 1,5 g (0,016 mole) d'aniline sont chauffés au reflux sous azote dans 100 ml de tétrahydrofuranne pendant 2 h. On extrait comme pour le dérivé précédent. Cristaux jaunes, F = 217°, cristallisable dans le chloroforme, soluble dans l'acétone et l'éthanol. p = 1,26 g (0,0039 mole), Rdt = 92 %.

Analyse $C_{18}H_{14}N_4S$:

Calc. % :	C	67,90	H	4,43	N	17,60	S	10,07	
Tr. :		67,42		4,67		17,39		10,18.	

Bis (β-diméthylaminoéthoxy) 1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine (dichlorhydrate) 164

0,67 g (0,029 at.) de sodium et 1,93 g (0,022 mole) de -diméthylaminoéthanol sont chauffés au reflux dans 50 ml de toluène anhydre jusqu'à dissolution ; on ajoute une solution de 0,75 g de dérivé **138** (0,0036 mole) dans 150 ml de toluène et chauffe 6 h au reflux. On filtre, évapore à sec sous vide, ajoute 40 ml d'eau au résidu et extrait à l'éther. La base est salifiée par l'acide chlorhydrique gazeux. Cristaux blancs, F = 270°, cristallisable dans l'éthanol, soluble dans l'eau ; p = 0,82 g (0,002 mole), Rdt = 28 %.

Analyse $C_{14}H_{24}Cl_2N_4O_2S$:

Calc. % :	C	43,86	H	6,31	N	14,61	S	8,36	Cl 18,50
Tr. :		44,03		6,49		14,40		8,53	18,47

Chloro-1 hydrazino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 165

Une solution de 0,9 g (0,004 mole) de dérivé **138** et de 1 g (0,02 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 30 ml de méthanol est chauffée 5 h au reflux. Cristaux jaunes, F = 256°, cristallisable dans le méthanol ; p = 0,54 g (0,0027 mole), Rdt = 60 %.

Analyse $C_6H_5ClN_4S$:

Calc. % :	C	35,91	H	2,51	N	27,92	S	15,98	Cl 17,67
Tr. :		36,16		2,55		27,84		15,64	17,74.

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3 283 et 1 635 cm^{-1}, bandes à 3 084, 3 031, 1 571, 1 535, 1 497, 1 421, 1 292, 1 222, 1 155, 1 112, 1 015, 910, 800 et 738 cm^{-1}.

Hydrazino-1 méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 154

Une solution de 1,02 g (0,0055 mole) de chloro-1 méthyl-4 thiéno-[2,3-d] pyridazine **135** et de 5 g (0,1 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 200 ml d'éthanol est chauffée 6 h au reflux. Cristaux jaunes, F = 206° (éthanol) ; p = 0,89 g (0,0049 mole) ; Rdt = 89 %.

Analyse $C_7H_8N_4S$:

Calc. % :	C	46,64	H	4,47	N	31,09	S	17,79	
Tr. :		46,48		4,72		30,86		17,95.	

Chloro-1 β-diéthylaminoéthylamino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 166

Une solution de 0,75 g (0,0036 mole) de dérivé **138** et de 4 g (0,034 mole) de β-diéthylaminoéthylamine dans 100 ml de méthanol anhydre est chauffée 6 h au reflux. Après évaporation à sec sous vide et addition de 30 ml d'eau au résidu, on extrait au chloroforme qui donne une base brute, F = 116° ; elle est transformée en dichlorhydrate, cristaux blancs, F = 258°, cristallisable dans l'éthanol absolu, soluble dans l'eau ; p = 0,72 g (0,002 mole) ; Rdt = 55 %.

Analyse $C_{12}H_{19}Cl_3N_4S$:

Calc. % :	C	40,29	H	5,35	N	15,66	S	8,96	Cl 29,73
Tr. :		40,07		5,49		15,45		9,22	30,03.

Chloro-1 anilino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 167

On chauffe au reflux pendant 6 h une solution de 0,8 g (0,004 mole) de dérivé **138** et de 2 g (0,021 mole) d'aniline dans 75 ml de méthanol anhydre. Après évaporation à sec sous vide et addition d'eau au résidu, on alcalinise et extrait au chloroforme. Cristaux blancs, F = 185°, cristallisable dans l'éthanol. p = 0,65 g (0,0024 mole), Rdt = 63 %.

Analyse $C_{12}H_8ClN_3S$:

Calc. % :	C	55,06	H	3,08	N	16,06	S	12,25	Cl 13,55
Tr. :		55,20		3,23		15,94		12,11	13,78.

Bromo-1 hydrazino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 170

Une solution de 2 g (0,007 mole) de dibromo-1,4 thiéno-[2,3-d] pyridazine et de 4 g (0,08 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 100 ml de méthanol est chauffée au reflux pendant 7 h. Cristaux jaunes, F = 265°, cristallisable dans la diméthylformamide ; p = 1,15 g (0,005 mole) ; Rdt = 70 %.

Analyse $C_6H_5BrN_4S$:

Calc. % :	C	29,49	H	2,06	N	22,86	S	13,08	Br 32,60
Tr. :		29,75		2,19		22,73		13,19	32,56.

Spectre IR (nujol): bandes NH à 3 290 et 1 635 cm^{-1}, bandes à 3 095, 3 040, 1 570, 1 532, 1 420, 1 281, 1 220, 1 158, 1 101, 1 010, 956, 913, 802, et 741 cm^{-1}.

Isopropylidène hydrazine : cristaux jaunes, F = 152° (éthanol).

Analyse $C_9H_9BrN_4S$:

Calc. % :	C	37,90	H	3,18	N	19,64	S	11,24	Br 28,02
Tr. :		33,09		3,36		19,43		11,28	28,09.

Chloro-1 oxo-4 dihydro-3,4 [2,3-d] pyridazine 169

On chauffe au reflux pendant 2 h une suspension de 1 g (0,005 mole) de dérivé **138** dans 50 ml de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N. Le précipité essoré est purifié par dissolution dans l'hydroxyde de sodium, filtration et précipitation par l'acide chlorhydrique. Cristaux blancs, F = 296°, sublimable à 200° sous 0,1 mm, soluble dans l'éthanol. p = 0,8 g (0,0042 mole) ; Rdt = 85 %.

Analyse $C_6H_3ClN_2OS$:

Calc. % :	C	38,61	H	1,62	Cl	19,00	S	17.18	
Tr. :		38,87		1,91		18,71		16,93.	

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1 670 cm^{-1}, bandes à 3 110, 3 095, 1 508, 1 412, 1 285, 1 182, 1 163, 1 097, 1 013, 890, 863, 788, 740 et 715 cm^{-1}.

Oxo-4 dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine 101

Un mélange de 0,5 g (0,0026 mole) de dérivé **169,** 1 g de nickel de Raney et 1 ml d'ammoniaque à 20 % dans 100 ml de méthanol est chauffé pendant 2 h avec agitation à 100° sous 100 kg d'hydrogène. On filtre, évapore à sec et purifie par sublimation à 170° sous 0,1 mm ; F = 239°, p = 0,30 g (0,002 mole); Rdt = 75 %.

Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par cyclisation du formyl-2 carboxy-3 thiophène avec l'hydrazine.

Oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4 d] pyridazine 102

Un mélange de 0,5 g (0,0026 mole) de chloro-4 oxo-1 dihydro-1,2 thiéno-[3,4-d] pyridazine, 1 g de nickel de Raney et 0,3 ml d'ammoniaque à 20 % dans 100 ml de méthanol est chauffé pendant 2 h 30 avec agitation à 130° sous 60 kg d'hydrogène. On évapore à sec sous vide après filtration, ajoute 20 ml d'eau au résidu et essore l'insoluble. F = 252° après sublimation à 170° sous 0,1 mm ; p = 0,35 g (0,0023 mole); Rdt = 85 %.

Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par cyclisation du formyl-3 carboxy-4 thiophène avec l'hydrazine. Le même dérivé peut être préparé par réduction catalytique en présence de nickel de Raney de la bromo-4 oxo-1 dihydro-1,2 thiéno [3,4-d] pyridazine pendant 1 h à 100° sous 60 kg d'hydrogène.

Diamino-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine 172

Une solution de 2 g (0,015 mole) de dicyano-2,3 thiophène et de 6 g d'hydrate d'hydrazine (0,12 mole) dans 15 ml d'éthanol est chauffée au reflux pendant 4 h ; on concentre à 10 ml, essore et recristallise dans le méthanol. Cristaux blancs, F = 265° sublimable à 240° sous 0,1 mm, soluble dans l'éthanol et la pyridine. p = 1,61 g (0,009 mole), Rdt = 65 %.

Analyse $C_6H_6N_4S$:

Calc. % :	C 43,35	H 3,64	N 33,71	S 19,29.	
Tr. :	43,62	3,48	33,63	19.46.	

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3 285 et 1 630 cm^{-1}, bandes à 3 095, 1 562, 1 472, 1 443, 1 040, 950, 905, 820, 787 et 709 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 7,66 ppm (proton en 5), un doublet à 7,95 ppm (proton en 6), deux multiplets à 5,75 et 5,95 ppm disparaissant par deutération (4 protons aminés).

Monoiodométhylate : cristaux jaunes, F = 287° (méthanol).

Analyse $C_7H_9N_4IS$:

I % Calc. : 41,23. Tr. : 41,10.

Dérivé triacétylé : cristaux blancs, F = 231° (méthanol).

Analyse $C_{20}H_{14}N_4O_2S$:

Calc. % :	C 49,31	H 4,14	N 19,17	
Tr. :	49,28	4,38	18,84.	

Dérivé dibenzoylé : cristaux blancs, F = 270° (pyridine).

Analyse $C_{20}H_{14}N_4O_2S$:

Calc. % :	C 64,17	H 3,74	N 14,97	S 8,55
Tr. :	64,07	3,99	14,89	8,75.

5) Mercaptothiénopyridazines

Méthylmercapto-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 175 a

Un mélange de 1 g (0,006 mole) de dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine-thione-1, 0,375 g (0,003 mole) de sulfate de diméthyle et 0,137 g (0,006 at.) de sodium dans 20 ml d'éthanol anhydre est chauffé au reflux pendant 8 h. On évapore à sec sous vide, ajoute 30 ml d'eau au résidu et extrait à l'éther.

Cristaux blancs, F = 151°, cristallisable dans l'éther, soluble dans le méthanol ; p = 0,85 g (0,0046 mole); Rdt = 78 %.

Analyse $C_7H_6N_2S_2$:

Calc. % : C 46,12 H 3,32 N 15,37 S 35,18
Tr. : 46,20 3,54 15,24 35,20.

Spectre IR (nujol) : bandes à 3 095, 3 070, 1 545, 1 522, 1 455, 1 289, 1 280, 1 272, 1 122, 1 005, 968, 932, 830, 792, 779 et 735 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un singulet à 2,88 ppm (protons méthyliques), un singulet à 9,54 ppm (proton en 4), un doublet à 7,77 ppm (proton en 5), et un doublet à 8,30 ppm (proton en 6).

Méthylmercapto-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 176 a

Elle est obtenue comme le dérivé précédent.

Cristaux jaunes, F = 162° (éthanol absolu).

Analyse $C_7H_6N_2S_2$:

Tr. % : C 46,01 H 3,11 N 15,45 S 35,46.

Spectre IR (nujol) : bandes à 3 090, 3 075, 1 535, 1 515, 1 465, 1 420, 1 345, 1 282, 1 268, 1 238, 1 222, 1 152, 1 010, 970, 892, 866, 784 et 729 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un singulet à 3,31 ppm (protons méthyliques), un doublet à 9,71 ppm (proton en 1), un quadruplet à 7,62 ppm (proton en 5) et un doublet à 8,35 ppm (proton en 6).

Ethylmercapto-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 175 b (R = C_2H_5)

On chauffe au reflux 1 g (0,006 mole) de dérivé **155,** 0, 46 g (0,003 mole) de sulfate de diéthyle et 0,137 g (0,006 at.) de sodium dans 20 ml d'éthanol pendant 8 heures.

Cristaux blancs, F = 90° (éther) ; p = 0,72 g (0,0036 mole) ; Rdt = 61 %.

Analyse $C_8H_8N_2S_2$:

Calc. % : C 48,95 H 4,11 N 14,27 S 32,67
Tr. : 49,26 4,11 14,14 32,37.

Spectre IR (nujol) : bandes à 3 095, 3 060, 1 540, 1 520, 1 455, 1 290, 1 272, 1 253, 1 222, 1 123, 1 085, 1 055, 1 000, 978, 935, 918, 829, 792, 784, 775 et 732 cm^{-1}.

Ethylmercapto-4 thiéno 2,3-d pyridazine 176 b (R = C_2H_5)

Elle est préparée comme le dérivé précédent à partir de la dihydro-3,4 thiéno- [2,3 d] pyridazine-thione-4 **156.**

Cristaux jaunes, F = 74°, sublimable à 160° sous 0,1 soluble dans le méthanol.

Analyse $C_8H_8N_2S_2$:

Tr. % : C 48,83 H 4,21 N 14,11 S 32,87.

Spectre IR (nujol) : bandes à 3 040, 1 540, 1 520, 1 460, 1 420, 1 342, 1 310, 1 292, 1 258, 1 247, 1 212, 1 150, 1 130, 1 090, 1 050, 998, 925, 897, 870, 805, 785 et 732 cm^{-1}.

Benzylmercapto-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 175 c (R = $CH_2C_6H_5$)

On chauffe au reflux pendant 5 h dans 20 ml d'éthanol anhydre 0,35 g (0,002 mole) de dérivé **155,** 0,048 g (0,002 at.) de sodium et 0,264 g (0,002 mole) de chlorure de benzyle. On évapore à sec, ajoute 20 ml d'eau au résidu, essore et recristallise dans l'éthanol.

Cristaux blancs, F = 115° ; p = 0,39 g (0,0015 mole) ; Rdt = 72 %.

Analyse $C_{13}H_{10}N_2S_2$:

Calc. % : C 60,43 H 3,90 N 10,84 S 24,82
Tr. : 60,55 4,01 11,05 24,67.

Benzylmercapto-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 176 c (R = $CH_2C_6H_5$)

Elle est obtenue comme l'isomère précédent à partir du dérivé **156.**
Cristaux jaunes, F = 104° (acétonitrile).

Analyse $C_{13}H_{10}N_2S_2$:

Tr. % : C 60,44 H 4,00 N 10,93 S 25,00.

β N-morpholinoethylmercapto-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 177 (R = CH_2CH_2N)

On chauffe au reflux pendant 8 h dans 70 ml d'éthanol anhydre un mélange de 0,93 g (0,0055 mole) de dérivé **155**, 0,128 g (0,0055 at.) de sodium et 0,835 g (0,0055 mole) de chloro-1 N-morpholino 2 éthane. On extrait comme pour le dérivé **175 a.**

Cristaux blancs, F = 109°, cristallisable dans l'éther, soluble dans l'acétone ; p = 1,1 g (0,0039 mole) ; Rdt = 70 %.

Analyse $C_{12}H_{15}N_3OS_2$:

Calc. % : C 51,22 H 5,37 N 14,93 S 22,79
Tr. : 51,22 5,57 14,83 22,75.

Bis-iodométhylate : cristaux jaunes, F = 287° (eau).

Analyse $C_{14}H_{21}I_2N_3OS_2$:

Calc. % : C 29,74 H 3,74 I 44,89
Tr. : 29,45 3,94 44,61.

Carboxymethylmercapto-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 178

Méthode A : Un mélange de 0,675 g (0,0028 mole) de carbométhoxy méthylmercapto-1 thiéno [2,3-d] pyridazine, 10 ml de soude 10 N et 30 ml d'eau est chauffé 30 min à 95°. On filtre, acidifie et essore le précipité.

Cristaux blancs, F = 260°, cristallisable dans l'acide acétique ; p = 0,54 g (0,0023 mole) ; rdt = 85 %.

Analyse $C_8H_6N_2O_2S_2$:

Calc. % : C 42,46 H 2,67 N 12,38 S 28,34
Tr. : 42,34 2,65 12,31 28,16.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 720 cm^{-1}, bandes à 3 095, 3 050, 1 452, 1 335, 1 290, 1 190, 1 012, 932, 885, 777, 722, 685 et 641 cm^{-1}.

Méthode B : On chauffe au reflux pendant 2 h 1,5 g (0,009 mole) de dihydro-1,2 thiéno [2,3-d] pyridazine-thione-1 et 0,85 g (0,009 mole) d'acide monochloracétique dans 9,2 ml de soude 1,96 N. Après refroidissement on acidifie et essore.

p = 1,82 g (0,008 mole) ; Rdt = 90 %.

Le spectre IR est identique à celui du dérivé préparé par la méthode A ; l'estérification par une solution de diazométhane dans l'éther fournit l'ester méthylique, F = 114° identique à la carbométhoxymétylmercapto-1 thiéno-[2,3-d] pyridazine obtenue par synthèse univoque par action du thloglycolate de méthyle sur la chloro-1 thiéno- [2,3-d] pyridazine.

Carboxyméthylmercapto 4 thiéno [2,3-d] pyridazine 179

Méthode A : on opère comme pour l'isomère **178** en chauffant dans la soude la carbométhoxyméthylmercapto-4 thiénopyridazine.

Cristaux jaunes, F = 265°, cristallisable dans l'acide acétique, soluble dans l'éthanol.

Analyse $C_8H_6N_2O_2S_2$:

Tr. % : C 42,26 H 2,84 N 12,22 S 28,06.

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1 720 cm^{-1}, bandes à 3 095, 1 455, 1 345, 1 292, 1 270, 1 195, 1 099, 1 035, 938, 895, 880, 799, 780, 722 et 655 cm^{-1}.

Méthode B : On opère comme pour l'isomère **178** en chauffant au reflux dans la soude 2 N la dihydro-3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine-thione-4 avec l'acide monochloracétique.

Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode A.

L'ester éthylique est obtenu en chauffant au reflux dans l'éthanol anhydre la thione **156** et du bromacétate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium.

Cristaux blancs, F = 125° (éthanol absolu).

Analyse $C_{10}H_{10}N_2O_2S_2$:

Calc. % :	C	47,22	H	3,96	N	11,01	S 25,22
Tr. :		47,19		4,13		10,84	25,47.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 748 cm^{-1}.

β-Cyanoethylmercapto-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 180

Une solution de 1 g (0,006 mole) de thione **155** et de six gouttes de solution méthanolique à 40 % d'hydroxyde de N-benzyl N,N,N-triméthylammonium dans 30 ml de nitrile acrylique est chauffée au reflux pendant 2 h 30.

Cristaux jaunes, F = 184°, cristallisable dans l'acétone ; p = 1,12 g (0,005 mole) ; Rdt = 85 %.

Analyse $C_9H_7S_2N_3$:

Calc. % :	C	48,84	H	3,19	N	19,00	S 28,99
Tr. :		48,98		3,36		19,10	28,87.

Spectre IR (KBr) : bande CN à 2 265 cm^{-1}, bandes à 3 102, 1 572, 1 520, 1 442, 1 432, 1 315, 1 272, 1 245, 1 203, 1 175, 1 105, 1 035, 962, 920, 840, 772 et 720 cm^{-1}.

β-Cyanoéthylmercapto 4 thiéno [2,3-d] pyridazine 181

Elle est obtenue comme l'isomère **156** à partir de la thione et du nitrile acrylique.

Cristaux jaunes, F = 194° (acétone).

Analyse $C_9H_7N_3S_2$:

Tr. % :	C	48,83	H	3,42	N	18,88	S 29,07

Spectre IR (KBr) : bande CN à 2 270 cm^{-1}, bandes à 3 115, 3 100, 1 565, 1 513, 1 451, 1 345, 1 322, 1 275, 1 225, 1 180, 1 099, 1 035, 930, 895, 780, 718 et 690 cm^{-1}.

6) Hydrazinothiénopyridazines

Benzylidènehydrazino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 183
(R = H R' = C_6H_5)

On chauffe au reflux pendant 1 heure 1 g (0,006 mole) d'hydrazino-1 thiéno-[2,3-d] pyridazine et 0,7 g (0,0066 mole) de benzaldéhyde dans 40 ml de méthanol
Cristaux jaunes, F = 275° (chloroforme).

Analyse $C_{13}H_{10}N_4S$:

Calc. % :	C	61,39	H	3,96	N	22,03	S	12,61
Tr. :		61,22		3,83		21,68		12,72.

Benzylidène hydrazino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 184
(R = H R' = C_6H_5)

Elle est obtenue comme le dérivé précédent à partir de l'hydrazino-4 thiéno-[2,3-d] pyridazine.
F = 210°.

Analyse $C_{13}H_{10}N_4S$:

Tr. % :	C	61,45	H	3,94	N	21,97	S	12,71

Isopropylidène hydrazino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 185
(R = R' = CH_3)

1 g (0,006 mole) de dérivé **87** et 1,05 g (0,018 mole) d'acétone anhydre sont chauffés au reflux pendant 4 heures dans 40 ml de méthanol anhydre. On concentre jusqu'à cristallisation et recristallise dans le méthanol.
Cristaux jaunes, F = 157°.

Analyse $C_9H_{10}N_4S$:

Calc. % :	C	52,40	H	4,89	N	27,16	S	15,54
Tr. :		52,64		5,00		27,19		15,62.

Isopropylidènehydrazino-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 186
(R = R' = CH_3)

Elle est obtenue comme le dérivé précédent à partir de l'hydrazino-4 thiéno-[2,3-d] pyridazine.
F = 211° (méthanol).

Analyse $C_9H_{10}N_4S$:

Tr. % :	C	52,35	H	5,04	N	27,06	S	15,72.

N,N- (ou N,N') dicarbéthoxyhydrazino-1 thiéno [2,3-d] pyridazine (chlorhydrate) 187

2 g (0,012 mole) de dérivé **87** sont chauffés au reflux pendant 1 heure dans 30 ml de chloroformiate d'éthyle. On essore après refroidissement.
Cristaux jaunes, F = 165°, cristallisable dans un mélange d'acétone et de méthanol, soluble dans l'eau ; p = 2,51 g (0,007 mole) ; Rdt = 60 %.

Analyse $C_{12}H_{15}ClN_4O_4S$:

Calc. % :	C	41,56	H	4,36	N	16,16	S	9,25	Cl	10,22
Tr. :		41,70		4,49		16,01		9,08		10,15.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 760 cm^{-1}.

N-carboxamido N'-(thiéno [2,3-d] pyridazinyl-1) hydrazine 188

On chauffe pendant 1 heure à 95° un mélange de 1,35 g (0,008 mole) de dérivé **87**, 0,675 g (0,008 mole) de cyanate de potassium et 0,75 ml de solution d'acide chlorhydrique 10 N dans 60 ml d'eau. On essore après refroidissement.
Cristaux blancs, F = 250°, cristallisable dans l'eau ; p = 1,19 g (0,0056 mole) ; Rdt = 70 %.

Analyse $C_7H_7N_5OS$:

Calc. % :	C	40,18	H	3,37	N	33,47	S	15,32
Tr. :		40,16		3,51		33,55		15,15.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 678 cm^{-1}, bandes NH à 3 360, 3 200 et 1 615 cm^{-1}.

N-carboxamido N'-(thiéno [2,3-d] pyridazinyl-4) hydrazine 189

Elle est obtenue comme l'isomère précédent à partir du dérivé **88**.

Cristaux blancs, F = 321°, cristallisable dans l'eau.

Analyse $C_7H_7N_5OS$:

Tr. % : C 39,98 H 3,27 N 33,42 S 15,22.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1 703 cm^{-1}, bandes NH à 3 450, 3 250 et 1 612 cm^{-1}.

Thiéno [2,3-d] pyridazine 2

On chauffe au reflux pendant 1 heure 30 1 g (0,006 mole) d'hydrazino-1 thiéno-[2,3-d] pyridazine et 0,45 g (0,0066 mole) d'éthylate de sodium dans 80 ml d'éthanol anhydre. Après évaporation à sec sous vide, on ajoute 30 ml d'eau au résidu et extrait au chloroforme.

Cristaux blancs, F = 167° ; p = 0,74 g (0,0054 mole) ; Rdt = 90 %.

Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par cyclisation de l'hydrazine avec le diformyl-2,3 thiophène. L'hydrazino-4 thiéno-[2,3-d] pyridazine traitée dans les mêmes conditions donne aussi la thiéno-[2,3-d] pyridazine.

Méthyl-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 91

On chauffe 1 heure au reflux le dérivé **154** avec 1,1 équivalent d'éthylate de sodium dans l'éthanol anhydre. On extrait comme précédemment.

Cristaux blancs, F = 130°.

Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par cyclisation de l'hydrazine avec le formyl-2 acétyl-3 thiophène.

Ethoxy-1 thiéno [2,3-d] pyridazine 145 a

On chauffe au reflux pendant 10 heures dans l'éthanol anhydre la chloro-1 hydrazino-4 thiéno-[2,3-d] pyridazine avec 3 équivalents d'éthylate de sodium. Après évaporation à sec on ajoute de l'eau au résidu et extrait à l'éther.

Cristaux blancs, F = 114°.

Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par action de l'éthylate de sodium sur la chloro-1 thiéno-[2,3-d] pyridazine.

s-Triazolo [1,2-b] thiéno [2,3-d] pyridazine 190

1 g (0,006 mole) de dérivé **87** est chauffé au reflux pendant 1 heure dans 15 ml d'acide formique. On évapore à sec sous vide et recristallise le résidu dans le méthanol.

Aiguilles blanches, F = 240° ; p = 0,85 g (0,0036 mole) ; Rdt = 60 %.

Analyse $C_7H_4N_4S$:

Calc. % : C 47,71 H 2,29 N 31,80 S 18,20

Tr. : 47,92 2,46 31,76 18,34.

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 132, 3 093, 3 075, 1 611, 1 527, 1 455, 1 422, 1 345, 1 242, 1 178, 1 049, 1 032, 987, 968, 933, 851, 828, 765, 725 et 673 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 9,28 ppm (proton en 1), un singulet à 9,12 ppm (proton en 6), un doublet à 7,85 ppm (proton en 7) et un doublet à 8,21 ppm (proton en 8).

s-Triazolo-[2,1-f] thiéno 2,3-d pyridazine 191

On chauffe au reflux pendant 2 heures 0,5 g (0,003 mole) de dérivé **88** dans 20 ml d'acide formique.

Cristaux blancs, F = 211°, sublimable à 200° sous 0,1 mm, cristallisable dans l'éthanol ; p = 0,29 g (0,0016 mole) ; Rdt = 55 %.

Analyse $C_7H_4N_4S$:

Tr. % : C 47,65 H 2,38 N 31,63 S 18,11.

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 097, 1 647, 1 615, 1 519, 1 447, 1 400, 1 355, 1 205, 1 192, 1 105, 1 072, 1 025, 935, 915, 862, 770, 728 et 694 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 9,28 ppm (proton en 1), un singulet à 9,65 ppm (proton en 4) un quadruplet à 8,08 ppm (proton en 7) et un doublet à 8,52 ppm (proton en 8).

Méthyl-3 s-triazolo-[1,2b] thiéno [2,3-d] pyridazine 192

Méthode A :

On chauffe au reflux 1 g (0,006 mole) d'hydrazino-1 thiéno-[2,3-d] pyridazine et 0,52 g (0,0066 mole) de chlorure d'acétyle dans 25 ml de pyridine anhydre. On évapore à sec sous vide et recristallise le résidu dans l'eau.

Aiguilles jaunes, F = 195°, soluble dans le méthanol ; p = 0,69 g (0,0036 mole) ; Rdt = 60 %.

Analyse $C_8H_6N_4S$:

Calc. % :	C 50,51	H 3,20	N 29,45	S 16,85	
Tr. :	50,55	2.99	29,38	16,95.	

Spectre IR (KBr) : bandes à 3 078, 1 612, 1 525, 1 505, 1 420, 1 403, 1 340, 1 240, 1 160, 1 039, 949, 860, 792, 779, 730, 710 et 675 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : un singulet à 9,03 ppm (proton en 6), un doublet à 7,76 ppm (proton en 7) et un doublet à 8,11 ppm (proton en 8).

Méthode B :

On chauffe au reflux pendant 2 heures 3 g (0,018 mole) d'hydrazino-1 thiéno-[2,3-d] pyridazine dans 20 ml d'acide acétique. On évapore à sec sous vide et recristallise le résidu dans l'eau.

P = 2,4 g (0,0126 mole) ; Rdt = 70 %.

Le spectre IR est identique à celui du produit obtenu par la méthode A.

Méthyl-4 s-triazolo-[2,1-f] thiéno [2,3-d] pyridazine 193

Un mélange de 0,5 g (0,003 mole) d'hydrazino-4 thiéno-[2,3-d] pyridazine et de 0,38 g (0,005 mole) de chlorure d'acétyle dans 15 ml de pyridine anhydre est chauffé pendant 2 heures 30 à 80° puis 45 mn au reflux. On évapore à sec sous vide et recristallise dans le méthanol.

Cristaux jaunes, F = 221°, sublimable à 190° sous 0,1 mm ; p = 0,37 g (0,0019 mole) ; Rdt = 65 %.

Analyse $C_8H_6N_4S$:

Trouvé % : C 50,37 H 3,09 N 29,34 S 16,99.

Chloro-1 méthoxy-4 thiéno [2,3-d] pyridazine 168

On chauffe au reflux pendant 5 h 1 g (0,005 mole) de dérivé **138** et 0,265 g (0,005 mole) de méthylate de sodium dans 50 ml de méthanol anhydre. Après évaporation à sec et addition de 30 ml d'eau au résidu, on extrait à l'éther et recristallise dans l'éther. Cristaux blancs, F = 195°, soluble dans l'éthanol. p = 0,8 g (0,004 mole) ; Rdt = 81 %.

Analyse $C_7H_5N_2OSCl$:

Calc. % :	C 41,90	H 2,51	N 13,96	S 15,98	Cl 17,66
Tr. :	41,84	2,43	14,17	16,06	17,51.

Tétrahydro-1,2,3,4 thiéno [2,3-d] pyridazine dithione 1,4 182

Une solution de 1 g (0,005 mole) de dérivé **138** et de 1 g (0,013 mole) de thiourée dans 50 ml d'éthanol est chauffée au reflux pendant 6 h. On concentre, essore le précipité, solubilise dans la soude 2 N et reprécipite par HCl.

Cristaux jaunes. F = 300° cristallisable dans un mélange (H_2O + DMF). p = 0,38 g (0,0019 mole). Rdt = 38 %.

Analyse $C_6H_4S_3N_2$:

Calc % :	C 36,01	H 2,01	N 14,00	S 47,97	
Tr :	35,94	2,16	13,77	47,59	

Spectre IR (nujol) : bandes à 3 135, 1 412, 1 385, 1 240 (C = S), 1 090, 995, 882, 850, 772, 718 et 690 cm^{-1}.

CONCLUSION

Le présent travail a permis la synthèse et l'étude physico-chimique de thiénopyridazines. La voie d'accès à ces dérivés nous a amené à préparer par l'intermédiaire de dérivés organolithiens un certain nombre de composés dicarbonylés thiophéniques nouveaux.

L'examen des spectres de RMN de ces molécules a été fait et les résultats discutés. D'autre part une étude des moments dipolaires des diformylthiophènes conduit à préciser leurs conformations préférentielles.

Par condensation directe de dérivés o-dicarbonylés thiophéniques avec l'hydrazine nous avons préparé les deux hétérocycles fondamentaux, des composés à groupements carboxamide et carboxylique et des oxodihydrothiénopyridazines.

A partir de ces derniers, nous avons obtenu, d'une part, de nombreux dérivés de substitution à l'azote et d'autre part, des halogénothiénopyridazines par réaction d'halogénodeshydroxylation.

L'attaque des composés halogénés obtenus a rendu possible l'accès à des dérivés de substitution sur les carbones du cycle diazinique et, en particulier, à des hydrazinothiénopyridazines et à des dihydrothiénopyridazine-thiones. La réactivité de ces derniers dérivés a été étudiée.

L'application de la spectroscopie infra-rouge, ultra-violette et de RMN a permis :

— d'attribuer les signaux des protons des spectres de RMN des thiénopyridazines et en particulier de la thiéno [2,3-d] pyridazine.

— d'étudier les déplacements chimiques des protons de nombreux composés préparés ainsi que les effets de solvant.

— d'étudier la tautomérie lactame-lactime des oxodihydrothiénopyridazines et d'établir la structure de certains de leurs dérivés de substitution.

— de préciser le lieu des attaques électrophiles des dihydrothiénopyridazine-thiones.

Au cours de ce travail nous avons été amené à démontrer chimiquement le lieu des attaques nucléophiles des halogénothiéno [2,3-d] pyridazines par l'intermédiaire d'une réaction de rupture alcaline du groupement hydrazine. Ceci nous a conduit à établir un rapprochement avec le lieu de protonation des thiéno [2,3-d] pyridazines établi par RMN.

D'autre part, nous avons abordé l'étude de la transposition en milieu acide des acides O- et N- pyridazinylacétiques et proposé un mécanisme.

Enfin la réaction de passage du dicyano-2,3 thiophène à la diamino-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine a été étudiée et un mécanisme a été proposé.

BIBLIOGRAPHIE

1 J. DRUEY et B. H. RINGER. Helv. Chim. Acta 1951, **34**, 195

2 R. G. JONES, J. Am. Chem. Soc., 1956, **78**, 159

3 M. ROBBA, M. C. ZALUSKI et B. ROQUES, C. R. Acad. Sci., 1966, **263**, 814

4 M. ROBBA, M. C. ZALUSKI et B. ROQUES, C. R. Acad. Sci., 1967, **264**, 413

5 M. ROBBA et M. C. ZALUSKI, C. R. Acad. Sci, 1966, **263**, 301.

6 M. ROBBA et M. C. ZALUSKI, C. R. Acad. Sci., 1966, **263**, 429

7 M. ROBBA et Y. LE GUEN, C. R. Acad. Sci. 1966, **263**, 1385

8 T. KURAISHI, Chem. pharm. Bull., 1958, **6**, 641

9 L. ERICHOMOVITCH et F. L. CHUBB, Canad. J. Chem. 1966, **44**, 2095

10 G. DESIMONI et P. VITA FINZI, Tetrahedron, 1967, **23**, 681

11 D. L. ALDOUS et R. N. CASTLE, J. Heterocyclic chem. 1965, **2**, 321

12 M. MALM et R. N. CASTLE, J. Heterocyclic chem. 1964, **1**, 182

13 G. A.GERHARDT, D. L. ALDOUS et R. N. CASTLE, J. Heterocyclic chem. 1965, **2**, 247

14 H. L. YALE, K. LOSEE, J. MARTINS, M. HOLSING, F. M. PERRY et J. BERNSTEIN, J. Am. Chem. Soc. -953, **75**, 1933

15 Y. NITTA et I .MATSUURA. Brevet Japonais n° 26978/64

16 G. QUEGUINER et P. PASTOUR. C.R. Acad. Sci. 1966, **262**, 1335

17 S. KAKIMOTO et S. TONOOKA. Bull. Chem. Soc. Jap. 1967, **40**, 153

18 B. STANOVNIK, A. KRBAVCIC et M. TISLER. J. Org. Chem. 1967, **32**, 1139

19 N. R. PATEL et R. N. CASTLE. J. Heterocyclic Chem .1966, **3**, 512

20 B. R. BAKER, J. P. JOSEPH, R. E. SCHAUB, F. J. Mc EVOY et J. H. WILLIAMS. J. Org. Chem. 1953, **18**, 138

21 R. G. JONES, J. Am. Chem. Soc. 1956, **78**, 162

22 E. PROFFT et G. SOLF. J. Prakt. Chem. 1964, 4, **24**, 38

23 A.V. EL'TSOV et A.A. GINESINA. Zh. Org. Khim. 1967, **3**, 1, 191

24 S. GRONOWITZ, P. MOSES et R. HAKANSSON. Ark. Kemi. 1960, **16**, 267

25 S. GRONOWITZ. Acta. Chem. Scand. 1959, **13**, 1045

26 C. TROYANOWSKY. Bull. Soc. Chim. 1955, p. 424

27 Organic syntheses, Wiley, New-York, vol. 44, p. 9

28 H. D. HARTOUGH, Thiophene and derivatives, Interscience Publishers, New York, 1953, p. 499, 501 et 509

29 W. STEINKOPF, H. F. SCHMITT et H. FEDILER. Ann. Chem. 1937,

30 V. MEYER et H. KREIS. Ber. 1884, **17**, 1558

31 S. GRONOWITZ et V. VILKS. Ark. Kemi. 1963, **21**, 191

32 D. D. TAFT. Univ. Microfilms (Ann. Arbor. Mich) order n° 64-7548 dissertation Abstr, 1964, **25** (1), 112

33 S. GRONOWITZ. Ark. Kemi. 1955, **8**, 441

34 S. GRONOWITZ, B. GESTBLOM et B. MATHIASSON, Ark. Kemi. 1963, **20**, 407

35 S. GRONOWITZ, A. BIEZAIS et B. MATHIASSON, Ark. Kemi. 1963, **21**, 265

36 R. P. LINSTEAD, E. G. NOBLE et J. M. WRIGHT. J. Chem. Soc. 1937 **1**, 911

37 E. C. KORNFELD et R. G. JONES. J. Org. Chem. 1954, **19**, 1671

38 B. JOHNSON et C. F. SPEH, Amer. Chem. J. 1907, **38**, 602

39 S. GRONOWITZ. Ark Kemi. 1954, **7**, 267, 361

40 S.O. LAWESSON. Ark. Kemi. 1957, **11**, 317

41 S.O. LAWESSON. Ark. Kemi. 1957, **11**, 325 et 337

42 H. GILMAN et D.A. SHIRLEY, J. Am. Chem .Soc. 1949, **71**, 1870

43 S. GRONOWITZ, P. MOSES, A. HORNFELDT et R. HAKANSSON. Ark. Kemi, 1961, **17**, 165

44 P. MOSES et S. GRONOWITZ, Ark. Kemi 1961, **18**, 119

45 B. OSTMAN. Ark. Kemi. 1964, **22**, 551

46 S. GRONOWITZ, Ark. Kemi 1958, **13**, 295

47 S. GRONOWITZ et R.A. HOFFMAN. Ark. Kemi. 1960, **16**, 539, 563

48 S. TROFIMENKO. J. Org. Chem. 1964, **29**, 3046

49 S. GRONOWITZ et R.A. HOFFMAN. Acta. Chem. Scand. 1959, **13**, 1687

50 M. ROBBA, R.C. MOREAU et B. ROQUES, C.R. Acad. Sci. 1964, **259**, 3568

51 M. VAYSSE et P. PASTOUR. Bull. Soc. Chim. 1964 p. 469

52 Y.L. GOLDFARB, B.P. FABRICHNYI et V.I. ROGOVIK. Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R. Ser. Khim. 1963, **12**, 2178

53 Y.L. GOLDFARB, Y.B. VOLKENSTEIN et B.V. LOPATIN, Zh. Obshch. Khim 1964, **34**, 969

54 S.V. SUNTHANKAR et H. GILMAN. J. Org. Chem. 1951, **16**, 8

55 G.B. BACHMAN et L.W. HEISEY. J. Am. Chem. Soc. 1948, **70**, 2378

56 S.O. LAWESSON. Ark. Kemi. 1957, **11**, 373

57 R. BARRE. Ann. Chim. 1928 (10), **9**, **10**, 214

58 A,J. SPEZIALE et H.W. FRAZIER. J. Org. Chem. 1961, **26**, 3176

59 M. ROBBA et Y. LE GUEN. Bull. Chim. Thérap. 1966, p. 238

60 R. A. HOFFMAN et S. GRONOWITZ. 1960, **16**, 563

61 J.P. MORIZUR et Y. PASCAL. Bull. Soc. Chim. 1966, **7**, 2296

62 H. LUMBROSO, D.M. BERTIN, M. ROBBA et B. ROQUES. C.R. Acad. Sci. 1966, **262**, 36

63 R.E. KLINCK et J.B. STOTHERS. Canad. J. Chem. 1962, **40**, 1071

64 H. LUMBROSO et P. PASTOUR. C. R. Acad. Sci. 1965, **261**, 1279 (Erratum, Ibid **262**, 1966)

65 J.S. AGGARWAL, I. DAS KHERA et J.N. RAY J. Chem. Soc. 1930, p. 2354

66 J. S. AGGARWAL, N. L. DARBARI et J. N. RAY. J. Chem. Soc. 1929 p. 1941

67 H.J. RODDA et P.E. ROGASH. J. Chem. Soc. 1956, p. 3927

68 A. LIECK, Ber. 1905, **38**, 3918

69 A. MUSTAPHA, A. H. HARHASH et A. A. SHOEB SALEH. J. Am. Chem. Soc. 1960, **82**, 2735

70 C.M. ATKINSON et C.J. SHARPE. J. Chem. Soc. 1959 p. 2858

71 M. ROBBA, R.C. MOREAU et B. ROQUES. C.R. Acad. Sci. 1964, **259,** 3783

72 M. ROBBA, R. C. MOREAU et B. ROQUES. C. R. Acad. Sci. 1964, **259**, 4726

73 A. ALBERT. Heterocyclic chemistry (University of London) The Athlone Press p. 50

74 B. WITKOP. J. Am. Chem. Soc. 1954, **76**, 5597

75 B. WITKOP, Experientia, 1954, **10**, 420

76 W.D. LUZ et S. FALLAB. Helv. Chim. Acta 1956, **39**, 1163

77 G.M. BADGER et I.S. WALKER. J. Chem. Soc. 1956 p 123

78 K. TORI et M. OGATA. Chem. Pharm. Bull. 1964, **12**, 272

79 J. A. ELVIDGE, G. T. NEWBOLD. I. R. SENCIALL et T. G. SYMES. J. Chem. Soc. 1964, p. 4157

80 T. SCHAEFER et W.G. SCHNEIDER. J. Chem. Phys. 1960, **32**, 1218, 1224

81 T. SCHAEFER. Canad. J. Chem. 1961, **39**, 1864

82 Y. PASCAL, J. P. MORIZUR et J. WIEMANN. Bull. Soc. Chim. 1965, p. 2211

83 S. GRONOWITZ. Advances in heterocyclic chemistry. Academic Press. Volume 1. p. 6, p. 78

84 J. LEVISALLES. Thèse Faculté des Sciences. Université de Paris. « Contribution à l'étude de pyridazines » 1956

85 G. J. KARABATSOS et F. M. VANE. J. Am. Chem. Soc. 1963, **85**, 3886
86 M.S. BALE, ALMA B. SIMONDS et W.F. TRAGER. J. Chem. Soc. 1966, p. 867
87 W.W. PAUDLER et H.L. BLEWITT. J. Org. Chem. 1960, **31**, 1295
88 A. ALBERT, R. GOLDACRE et J. PHILLIPS. J. Chem. Soc. 1948, p. 2240
89 E. SPINNER et J.C.B. WHITE. J. Chem. Soc. 1966 p. 991 et 996
90 J.A. GIBSON, W. KYNASTON et A.S. LINDSEY. J. Chem. Soc. 1955, p. 4340
91 G. F. TUCKER et J. L. IRVIN, J. Am. Chem. Soc. 1951, **73**, 1923
92 J.A. ELVIDGE et R.G. FOSTER. J. Chem. Soc. 1963, 590
93 J.A. ELDVIGE et R.G. FOSTER. J. Chem. Soc. 1964, 981
94 D.J. BLEARS et S.S. DANYLUK. Tetrahedron, 1967, **23**, 2927
95 J.A. ELDVIGE et L.M. JACKMAN. J. chem. Soc. 1961, 859
96 W. GERRARD et A.H. WOODHEAD. J. Chem. Soc. 1951, 519
97 G. HAZEBROUCQ. Ann. Chim. 1966, 221, thèse Paris 1966
98 A. DORNOW et W. ABELE. Ber, 1964, **97**, 3349
99 CASSELLA FARBWERKE MEINKUR. Brevets. GER. 947971 et BRIT 732521
100 T. CURTIUS et G. STRUVE. J. Prakt. Chem. 1894 (2), **50**, 295
101 W. BORSCHE et R. FRANK. Ann. Chem. 1926, **450**, 61
102 A. PINNER. Ann. Chem. 1898, **297**, 221
103 B. G. BACCAR et J. BARRANS. C. R. Acad. Sci. 1966, **263**, 743
104 M. ROBBA et M. C. ZALUSKI. C. R. Acad. Sci. 1968, **266,** p. 31
105 R. R. SHOUP et R. N. CASTLE. J. Heterocyclic Chem. 1964, **1**, 221
106 H. BERTHOD et A. PULLMAN. C. R. Acad. Sci. 1966, **262**, 76
107 G. A. REYNOLDS, J. A. VAN ALLAN et J. TINKER. J. Org. Chem. 1959, **24**, 1205
108 A. ALBERT et G. CATTERAL. J. Chem. Soc. 1967, 1533

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

« BENZODIAZÉPINE - 1,4 »

Vu et approuvé :
Paris, le 15 Février 1968
Le Doyen de la Faculté des Sciences
de Paris
Marc ZAMANSKY

Vu
et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie
de Paris,
Jean ROCHE

IMPRIMERIE J.A.T.
TYPO - OFFSET
PARIS